

APICIDIN-DERIVED CYCLIC TETRAPEPTIDES

Publication number: JP2003505417T

Publication date: 2003-02-12

Inventor:

Applicant:

Classification:





- international: **A61K38/00; A61P31/10; A61P33/02; A61P33/06;
A61P35/00; A61P43/00; C07K5/12; A61K38/00;
A61K38/00; A61P31/00; A61P33/00; A61P35/00;
A61P43/00; C07K5/00; A61K38/00; (IPC1-7): C07K5/12;
A61K38/00; A61P31/10; A61P33/02; A61P33/06;
A61P35/00; A61P43/00**

- European: C07K5/12B

Application number: JP20010511926T 20000719

Priority number(s): US19990145329P 19990723; WO2000US19627
20000719

Also published as:

 WO0107042 (A1)
 EP1204411 (A1)
 EP1204411 (A0)
 CA2378849 (A1)

Report a data error here

Abstract not available for JP2003505417T

Abstract of corresponding document: **WO0107042**

Cyclic tetrapeptide compounds derived from apicidin therapeutically inhibit histone deacetylase activity and are represented by Formula (I).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

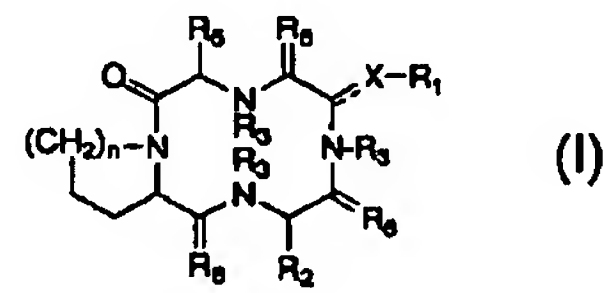
(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	特許出願 (参考)
C 0 7 K 5/12	Z N A	C 0 7 K 5/12	Z N A 4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00		A 6 1 P 31/10	4 H 0 4 5
A 6 1 P 31/10		33/02	
33/02			1 7 1
	1 7 1		1 7 3
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 255 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2001-511926(P2001-511926)	(71)出願人	メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(86) (22)出願日	平成12年7月19日(2000.7.19)	(72)発明者	マインク、ピーター・テイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウエイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126
(85)翻訳文提出日	平成14年1月22日(2002.1.22)	(74)代理人	弁理士 川口 義雄 (外5名)
(86)国際出願番号	PCT/US00/19627		
(87)国際公開番号	WO01/007042		
(87)国際公開日	平成13年2月1日(2001.2.1)		
(31)優先権主張番号	60/145,329		
(32)優先日	平成11年7月23日(1999.7.23)		
(33)優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 アピシジン誘導環状テトラペプチド類

(57)【要約】
アピシジンから誘導される環状テトラペプチド化合物
は、ヒストンデアセチラーゼ活性を治療的に阻害し、式
(I)によって表される。

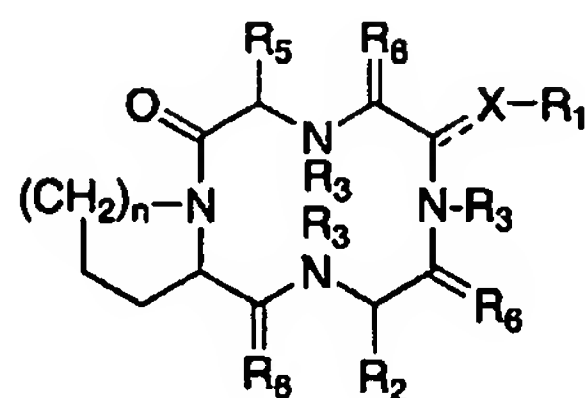
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 I の構造を有する化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【化 1】



[式中、

Xは

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
- (3) $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$ 、
- (4) $=\text{CH}-$ または
- (5) 非存在

であり；

nは

- (1) 1または
- (2) 2

であり；

R_1 は

- (1) R_7 、
- (2) $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、
- (6) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (7) NHCO_2R^b 、

- (8) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、
 (9) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OR}^{\text{a}}$ 、
 (10) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OCO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 、
 (11) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、
 (12) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、
 (13) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 、
 (14) $\text{OS}(\text{O})_{\text{n}_1}\text{R}_7$ 、
 (15) $\text{NR}^{\text{b}}\text{S}(\text{O})_{\text{n}_1}\text{R}_7$ (n_1 は0～2である)、
 (16) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、オキソ、チオノ、 OR^{a} 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{n}_1}\text{R}^{\text{a}}$ ($\text{n}_1=0, 1$ または2)、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、シアノ、 $(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ アリール、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{b}}$ またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^{c} 置換基を有していても良いもの；
 (17) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、シアノ、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{b}}$ またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^{c} 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；
 (18) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、シアノ、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{b}}$ またはハロゲンであり、各複素

環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有しているも良いもの

であり；

R₂は、

- (1) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキル、
- (2) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルケニル、
- (3) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキニルまたは
- (4) (CH₂)_{n₁₁}-O-(CH₂)_{m₁₁} (n₁₁、m₁₁=0～7)

であり、前記C₂～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニルおよびC₂～C₁₂アルキニル上の適宜の置換基は1～8個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO₂R^a、
- (b) C(O)R^b、
- (c) C(O)N(OR^b)R^c、
- (d) C(O)NR^cR^d、
- (e) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (f) C(O)NR^cSO₂R₇、
- (g) C₃～C₈シクロアルキル、
- (h) C₂～C₅アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) =NOR^a、
- (k) =NNR^bR^c、
- (l) =NNR^bS(O)_{n₁}R₇、
- (m) N(OR^b)C(O)NR^bR^c、
- (n) N(OR^b)C(O)R₇、
- (o) NHC(O)N(OR^b)R^c、
- (p) NR^cCO₂R^b、
- (q) NR^cC(O)NR^cR^d、
- (r) NR^cC(S)NR^cR^d、

- (s) $\text{NR}^c \text{C} (\text{O}) \text{R}_7$ 、
- (t) $\text{NR}^b \text{S} (\text{O})_{n_1} \text{R}_7$ 、
- (u) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
- (v) $\text{NR}^c \text{C} (\text{S}) \text{R}_7$ 、
- (x) $\text{NR}^c \text{C} (\text{O}) \text{CH}_2 \text{OH}$ 、
- (y) $\text{NR}^c \text{C} (\text{O}) \text{CH}_2 \text{SH}$ 、
- (z) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
- (aa) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CH} (\text{OH}) \text{R}_7$ 、
- (bb) $\text{NR}^c \text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{R}_7$ 、
- (cc) $\text{NY}^1 \text{Y}^2$ (Y^1 および Y^2 は独立にHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルである)、
- (dd) NO_2 、
- (ee) $\text{N} (\text{OR}^b) \text{C} (\text{O}) \text{R}^b$ 、
- (ff) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルカノイルアミノ、
- (gg) OR^a 、
- (hh) $\text{OS} (\text{O})_{n_1} \text{R}_7$ 、
- (ii) オキシ、
- (jj) $\text{OCO}_2 \text{R}^b$ 、
- (kk) $\text{OC} (\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、
- (ll) $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a)_2$ 、
- (mm) $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{R}_7$ 、
- (nn) $\text{SC} (\text{O}) \text{R}_7$ 、
- (oo) $\text{S} (\text{O})_{n_1} \text{R}_7$ 、
- (pp) SR_7 、
- (qq) $\text{S} (\text{O})_{n_1} \text{NR}^c \text{R}^d$ 、
- (rr) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
- (ss) ジアゾ、
- (tt) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、
- (uu) $\text{B} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{OR}^a$ 、

(x x) ハロゲン、
(y y) アリール ($C_6 \sim C_{10}$ アルキル) (アリールは1～3個の基で置換されていても良く、各基は独立に R^f である)、あるいは

(x x) 1～4個のヘテロ原子を有する3～8員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

であり；

R_3 はそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a 、
- (4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは
- (5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R_5 は

- (1) イソプロピルまたは
- (2) sec-ブチルであり；

R_6 はそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) Sまたは
- (3) Hであり；

R_7 は

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、
- (4) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、
- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (6) 置換されていても良い $C_6 \sim C_8$ シクロアルケニル、
- (7) 置換されていても良いアリール；

〔前記 $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルおよびアリール上の適宜の置換基は1～4個の基であり、その各基は独立に、

- (a) $C_1 \sim C_5$ アルキル、
- (b) $X^1 - C_1 \sim C_{10}$ アルキル (X^1 はOまたはS (O)_n である)

、

- (c) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (d) 水酸基、
- (e) ハロゲン、
- (f) シアノ、
- (g) カルボキシ、
- (h) NY^1Y^2 (Y^1 および Y^2 は独立にHまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである)、

- (i) ニトロ、
- (j) $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイルアミノ、

(k) アロイルアミノであって、前記アロイルが1～3個の基で置換されていても良く、各置換基が独立に R^{f1} であり、 R^{f1} が (14)、(26)、(27) および (32) を除く R^f についての以下の定義のいずれかによって定義されるもの；

- (l) オキソ、

(m) アリール $C_6 \sim C_{10}$ アルキルであって、前記アリールが1～3個の基で置換されていても良く、各置換基が独立に R^{f1} であるもの；

- (q) $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、

(r) $N(OR^b)C(O)R_{7'}$ であって、 $R_{7'}$ が (1) ～ (7) (n) の R_7 についての上記の定義および (8) ～ (12) の R_7 についての下記の定義のいずれかであるもの、あるいは

- (s) $NR^cC(O)R_{7'}$ である。〕；

(8) 1～4個のヘテロ原子を有する5～10員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が1～3個の基で置換され

ていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；

(9) ヘテロ原子 1～4 個を有する 5～10 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記複素環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；

(10) ヘテロ原子 1～4 個を有する第 2 の 5～10 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1～4 個を有する 5～10 員の複素環であって、前記いずれの複素環においても各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記第 2 の複素環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、各複素環が独立に飽和または部分不飽和であることができるもの；

(11) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環であって、そのシクロアルキル環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、前記シクロアルキル環が飽和または部分不飽和であっても良いもの；あるいは

(12) ヘテロ原子 1～4 個を有する 5～10 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記複素環が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と縮合しており、そのシクロアルキル環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、前記シクロアルキル環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

R^a は

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、
- (4) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、
- (5) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、
- (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケノイル、
- (7) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキノイル、
- (8) 置換されていても良いアロイル、

- (9) 置換されていても良いアリール、
- (10) 置換されていても良い $C_3 \sim C_7$ シクロアルカノイル、
- (11) 置換されていても良い $C_5 \sim C_7$ シクロアルケノイル、
- (12) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキルスルホニル、
- (13) 置換されていても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (14) 置換されていても良い $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケノイル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキノイル、アロイル、アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルカノイル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アリール $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $NR^x R^x$ 、 $CO_2 R^b$ 、 $CONR^c R^d$ またはハロゲンである。]、

- (15) $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、

(16) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；

(17) 1～4個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～4個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、 $C(O)NR^c R^d$ 、シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であつても良いもの；あるいは

- (18) $OP(O)(OR^b)_2$ であり；

R^b は、

- (1) H、
- (2) 置換されていても良いアリール、
- (3) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

- (4) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、
 - (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、
 - (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、
 - (7) 置換されていても良い $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニルまたは
 - (8) 1～4個のヘテロ原子を有する置換されていても良い5員～10員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であるものであり；
- 前記アリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニルまたは5員～10員の複素環上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各基は独立に、
- (a) 水酸基、
 - (b) $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 - (c) オキシ、
 - (d) $SO_2 NR^x R^x$ 、
 - (e) アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
 - (f) ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 - (g) $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、
 - (h) ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
 - (i) アミノ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
 - (j) シアノ、
 - (k) メルカプト、
 - (l) $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - S(O)_{n_1} - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 - (m) 1～4個の基で置換されていても良い $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであって、その各置換基が独立に R^0 であるもの、
 - (n) $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル、
 - (o) ハロゲン、
 - (p) $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ、
 - (q) $C(O) NR^x R^x$ 、
 - (r) $CO_2 R^1$ 、

(s) ホルミル、

(t) $-NR^xR^x$ 、

(u) 1～4個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和であることができる5～9員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～5個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^e であるもの、

(v) 置換されていても良いアリールであって、その適宜の置換基が1, 2-メチレンジオキシまたは1～5個の基であり、その各置換基が独立に R^e であるもの、

(x) 置換されていても良いアリール $C_1 \sim C_3$ アルコキシであって、その適宜の置換基が1, 2-メチレンジオキシまたは1～5個の基であり、その各置換基が独立に R^e であるもの、あるいは

(y) $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキルであり；

R^c および R^d は独立に R^b から選択されるか；あるいは R^c および R^d がそれらが結合しているNと一体となって、0～2個の別のヘテロ原子を有する3～10員の環を形成しており、その別のヘテロ原子は独立に酸素、窒素または(O)_n、置換硫黄であり、その環は1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立に R^g 、水酸基、チオキソまたはオキソであり；

R^e は

(1) ハロゲン、

(2) $C_1 \sim C_7$ アルキル、

(3) $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキル、

(4) $-S(O)_mR^i$ 、

(5) シアノ、

(6) ニトロ、

(7) $R^iO(CH_2)_v-$ 、

(8) $R^iCO_2(CH_2)_v-$ 、

(9) $R^iOCO(CH_2)_v-$ 、

(10) 置換されていても良いアリールであって、その適宜の置換基が1～3

個の基であって、その各置換基が独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは水酸基であるもの、

(11) $SO_2NR^*R^*$ 、

(12) CO_2R^* または

(13) NR^*R^* であり；

R^f は、

(1) $C_1 \sim C_4$ アルキル、

(2) $X^1-C_1 \sim C_4$ アルキル (X^1 はOまたはS (O)_{m1}である)、

(3) $C_2 \sim C_4$ アルケニル、

(4) $C_2 \sim C_4$ アルキニル、

(5) $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキル、

(6) NY^3Y^4 (Y^3 および Y^4 はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは SO_2R^b である)、

(7) 水酸基、

(8) ハロゲン、

(9) $C_1 \sim C_6$ アルカノイルアミノ、

(10) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) CO_2R^a 、

(11) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)NR^bR^c$ 、

(12) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) NY^5Y^6 (Y^5 および Y^6 がそれらが結合しているNと一体となって、0～2個の別のヘテロ原子を有する3～7員環を形成しており、その別のヘテロ原子が独立に酸素、窒素または(O)_{m1}置換硫黄であり、その環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立に R^e またはオキソである)、

(13) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) NO_2 、

(14) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)R_7$ 、

(15) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) CN 、

(16) オキソ、

(17) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、

(18) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $C(O)NR^cR^d$ 、

- (19) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{NHC}(\text{O})\text{OR}^b$ 、
 - (20) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 - (21) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{OR}^a$ 、
 - (22) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{OCO}_2\text{R}^b$ 、
 - (23) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 - (24) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 - (25) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、
 - (26) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{OS}(\text{O})_{n_1}\text{R}_7$ 、
 - (27) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n_1}\text{R}_7$ 、
 - (28) $C_0 \sim C_4 \text{ アルキルハロゲン}$ 、
 - (29) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) \text{SR}^a$ 、
 - (30) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、
 - (31) $C_0 \sim C_4 \text{ アルキルアジド}$ 、
 - (32) 1～4個の基で置換された $C_0 \sim C_4$ アリールであって、各置換基が独立に $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$ であるもの、あるいは
 - (33) $C_0 \sim C_4$ アリールであって、そのアリール基が1～4個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に CO_2R^b 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NO_2 、ハロゲン、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 OR^a または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるものであり；
- R^g および R^h はそれらが結合しているNと一体となって、0～2個の別のヘテロ原子を有する3～7員環を形成しており、別の各ヘテロ原子は独立に酸素、窒素または $(\text{O})_{m_1}$ 置換硫黄であり、その環は1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立に R^e またはオキソであり；あるいは
- R^g および R^h はそれぞれ独立に、
- (1) 水素。
 - (2) 水酸基、アミノまたは CO_2R^i で置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 - (3) ハロゲン、1, 2-メチレンジオキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキルで置換されていても良いア

リール、

(4) アリール $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、そのアリールが $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキルまたは1, 2-メチレンジオキシで置換されていても良いもの

、

(5) $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル、

(6) $C_1 \sim C_5$ アルカノイル、

(7) $C_1 \sim C_5$ アルカノイル $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(8) アリール $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル、

(9) アミノカルボニル、

(10) ($C_1 \sim C_5$ モノアルキル) アミノカルボニル、

(11) ($C_1 \sim C_5$ ジアルキル) アミノカルボニルまたは

(12) $CO_2 R^b$ であり；

R^i は

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_3$ パーフルオロアルキル、

(3) $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは

(4) 置換されていても良いアリール $C_0 \sim C_6$ アルキルであって、その適宜のアリール置換基は1～3個の基であり、その各基は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは水酸基であるものであり；

R^* は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

m は0～2であり；

m_i は0～2であり；

n_i は0～2であり；

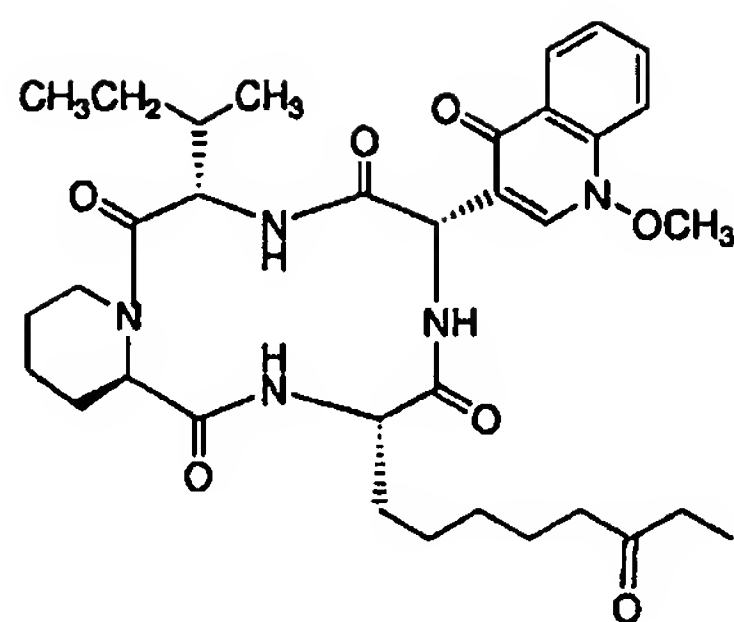
m_{ii} は0～7であり；

n_{ii} は0～7であり；

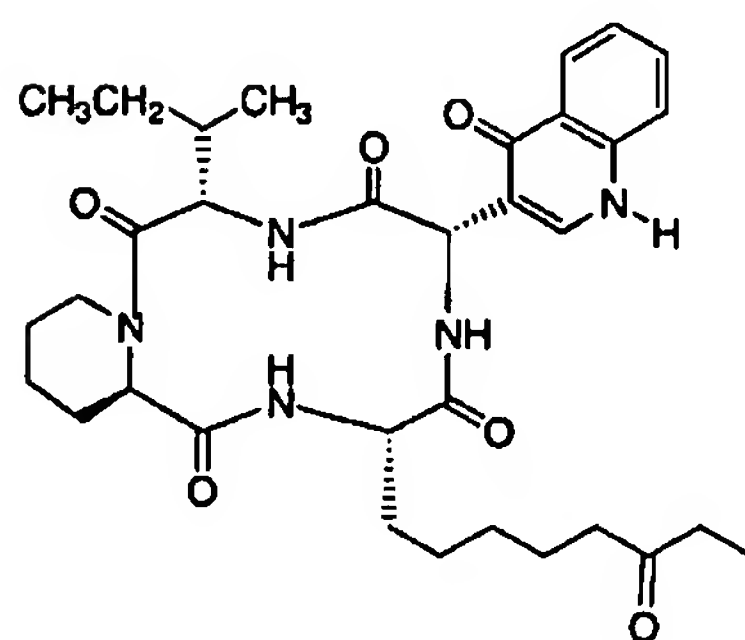
v は0～3であり；

ただし、アピシジン、N-デスメトキシアピシジンならびに化学式I I Aおよび式I I B

【化2】



IIA



II B

によって表される化合物は除外される。]

【請求項 2】

X が

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
- (3) $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$ 、
- (4) $=\text{CH}-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、

- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (21) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (22) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は0～2である)、

(23) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 $(C_0\sim C_5\text{アルキル})$ アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(24) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(25) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、

C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有しているもの

である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項3】

Xが

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-、
- (3) -CH(OR^a)-、
- (4) =CH-または
- (5) 非存在

であり；

R₁が

- (1) R₇、
- (2) C(O)R₇、
- (3) CN、
- (4) CO₂R^b、
- (5) C(O)N(OR^b)R^c、
- (6) C(O)NR^cR^d、
- (7) NHCO₂R^b、
- (8) NHC(O)NR^cR^d、
- (9) (C₀～C₄アルキル)OR^a、
- (10) (C₀～C₄アルキル)OCO₂R^b、
- (11) (C₀～C₄アルキル)OC(O)NR^cR^d、
- (12) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (25) C(O)NR^cSO₂R^b、
- (26) OS(O)_{n1}R₇、

(27) $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ (n_i は0～2である)、

(28) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、($\text{C}_0\sim\text{C}_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(29) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(30) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

であり；

R_2 が、

(1) 置換されていても良い $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルキル、

(2) 置換されていても良い $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルケニル、

(3) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルまたは
 (4) $(CH_2)_{n_{11}}-O-(CH_2)_{m_{11}}$ ($n_{11}, m_{11}=0 \sim 7$)
 であり、前記 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル上の適宜の置換基は 1～8 個の基であり、各基は独立に、

- (a) $CO_2 R^a$ 、
- (b) $C(O) R^b$ 、
- (c) $C(O) N(OR^b) R^c$ 、
- (d) $C(O) NR^c R^d$ 、
- (e) $C(O) NR^c NR^c R^d$ 、
- (f) $C(O) NR^c SO_2 R_7$ 、
- (g) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (h) $C_2 \sim C_5$ アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) $=NOR^a$ 、
- (k) $=NNR^b R^c$ 、
- (l) $=NNR^b S(O)_{n_1} R_7$ 、
- (m) $N(OR^b) C(O) NR^b R^c$ 、
- (n) $N(OR^b) C(O) R_7$ 、
- (o) $NHC(O) N(OR^b) R^c$ 、
- (p) $NR^c CO_2 R^b$ 、
- (q) $NR^c C(O) NR^c R^d$ 、
- (r) $NR^c C(S) NR^c R^d$ 、
- (s) $NR^c C(O) R_7$ 、
- (t) $NR^b S(O)_{n_1} R_7$ 、
- (u) $NR^c CH_2 CO_2 R^a$ 、
- (v) $NR^c C(S) R_7$ 、
- (x) $NR^c C(O) CH_2 OH$ 、
- (y) $NR^c C(O) CH_2 SH$ 、
- (z) $NR^c CH_2 CO_2 R^a$ 、

- (a a) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CH} (\text{OH}) \text{R}_7$ 、
 (b b) $\text{NR}^c \text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{R}_7$ 、
 (c c) $\text{NY}^1 \text{Y}^2$ (Y^1 および Y^2 は独立に H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルである)、
 (d d) NO_2 、
 (e e) $\text{N} (\text{OR}^b) \text{C} (\text{O}) \text{R}^b$ 、
 (f f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルカノイルアミノ、
 (g g) OR^a 、
 (h h) $\text{OS} (\text{O})_{n_i} \text{R}_7$ 、
 (i i) オキソ、
 (j j) $\text{OCO}_2 \text{R}^b$ 、
 (k k) $\text{OC} (\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、
 (l l) $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a)_2$ 、
 (m m) $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{R}_7$ 、
 (n n) $\text{SC} (\text{O}) \text{R}_7$ 、
 (o o) $\text{S} (\text{O})_{n_i} \text{R}_7$ 、
 (p p) SR_7 、
 (q q) $\text{S} (\text{O})_{n_i} \text{NR}^c \text{R}^d$ 、
 (r r) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
 (s s) ジアゾ、
 (t t) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフフルオロアルキル、
 (u u) $\text{B} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{OR}^a$ 、
 (x x) ハロゲン、
 (y y) アリール ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル) (アリールは 1 ～ 3 個の基で置換されていても良く、各基は独立に R^f である)、あるいは
 (x x i) 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 8 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が 1 ～ 3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項4】 n が1または2である請求項3に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項5】

X が

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ または
- (3) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $\text{C}(\text{O})R_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)R^c$ 、
- (6) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^cR^d$ 、
- (7) NHCO_2R^b 、
- (8) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^cR^d$ 、
- (9) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OR}^a$ 、
- (10) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OCO}_2R^b$ 、
- (11) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OC}(\text{O})\text{NR}^cR^d$ 、
- (12) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{NR}^cR^d$ 、
- (19) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{SO}_2R^b$ 、
- (20) $\text{OS}(\text{O})_{n_i}R_7$ 、
- (21) $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n_i}R_7$ (n_i は0～2である)、

(22) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $\text{S}(\text{O})_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $\text{C}(\text{O})R^a$ 、 $\text{C}(\text{O})$

) $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、シアノ、($\text{C}_0 \sim \text{C}_6$ アルキル) アリール、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{b}}$ またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^{c} 置換基を有していても良いもの；

(23) 1～4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1～4 個を有する 4～8 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ パーフフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、シアノ、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{b}}$ またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^{c} 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所で X またはテトラペプチドに結合しているもの；

(24) ヘテロ原子 1～4 個を有する第 2 の 4～8 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1～4 個を有する 4～8 員の複素環であって、前記各複素環が独立に 1～4 個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ パーフフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、シアノ、 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{b}}$ またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^{c} 置換基を有していても良いもの

である請求項 2 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 6】 n が 1 または 2 である請求項 5 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

X が

(1) $-\text{CH}_2-$ 、

(2) $-\text{C}(\text{O})-$ または

(3) 非存在

であり；

R_1 が

(1) R_7 、

(2) $C(O)R_7$ 、

(15) CO_2R^b 、

(16) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、

(17) $C(O)NR^cR^d$ 、

(18) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0\sim C_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(19) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(20) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していて

も良いもの

である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項8】 n が1または2である請求項7に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項9】

Xが

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ または
- (3) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (9) $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- (10) CO_2R^b 、
- (11) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、
- (12) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (13) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}^a$ ($n_i=0, 1$ または 2)、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、($\text{C}_0\sim\text{C}_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
- (14) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記へ

テロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(15) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

であり；

R_2 が、

(1) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、

(2) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、

(3) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルまたは

(4) $(CH_2)_{n_{ii}}-O-(CH_2)_{m_{ii}}$ ($n_{ii}, m_{ii}=0 \sim 7$)

であり、前記 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル上の適宜の置換基は1～5個の基であり、各基は独立に、

(a) CO_2R^a 、

(b) $C(O)R^b$ 、

(c) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、

(d) $C(O)NR^cR^d$ 、

(e) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、

(f) $C(O)NR^cSO_2R^7$ 、

(g) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

(h) $C_2 \sim C_5$ アルケニル、

(i) シアノ、

(j) $=NOR^a$ 、

(k) $=\text{NNR}^b\text{R}^c$ 、
 (l) $=\text{NNR}^b\text{S}(\text{O})_{n-1}\text{R}_7$ 、
 (m) $\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、
 (n) $\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
 (o) $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、
 (p) $\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^b$ 、
 (q) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (r) $\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (s) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
 (t) $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n-1}\text{R}_7$ 、
 (u) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
 (v) $\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、
 (x) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 (y) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SH}$ 、
 (z) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
 (aa) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_7$ 、
 (bb) $\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}_7$ 、
 (cc) NY^1Y^2 (Y^1 および Y^2 は独立にHまたはメチルである)、
 (dd) NO_2 、
 (ee) $\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、
 (ff) $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルカノイルアミノ、
 (gg) OR^a 、
 (hh) $\text{OS}(\text{O})_{n-1}\text{R}_7$ 、
 (ii) オキシ、
 (jj) OCO_2R^b 、
 (kk) $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (ll) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、
 (mm) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}_7$ 、
 (nn) $\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、

(o o) S (O)_n R₇、

(p p) SR₇、

(q q) S (O)_n NR^c R^d、

(r r) NR^c CH₂ CO₂ R^a、

(s s) ジアゾ、

(t t) C₁ ~ C₅ パーフルオロアルキル、

(u u) B (O) (OR^a) OR^a、

(z z) ハロゲン、

(a a a) アリール (C₆ ~ C₈ アルキル) (アリールは 1 ~ 3 個の基で置換されていても良く、各基は独立に R^f である)、あるいは

(x x i i) 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が 1 ~ 3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である請求項 2 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 10】 n が 1 または 2 である請求項 9 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

R₃ がそれぞれ独立に、

(1) 水素または

(2) ハロゲン、

(3) OR^a、

(4) C₁ ~ C₄ アルキルまたは

(5) C₁ ~ C₄ アリールであり；

R^a が

(1) 水素、

(2) 置換されていても良い C₁ ~ C₆ アルキル、

(8) 置換されていても良い C₃ ~ C₆ アルケニル、

(9) 置換されていても良い C₂ ~ C₄ アルカノイル、

- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良い $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、
- (15) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、アロイル、アリール、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、 NR^*R^* 、 CO_2R^b 、 $CONR^cR^d$ またはハロゲンである。]、

(16) CF_3 、

(17) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、 CF_3 、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(18) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、 CF_3 、 NMe_2 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項12】

R_3 がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a 、
- (4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは

(5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R^a が

(1) 水素、

(2) 置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(10) 置換されていても良い $C_3 \sim C_6$ アルケニル、

(11) 置換されていても良い $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、

(5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、

(6) 置換されていても良いアロイル、

(7) 置換されていても良いアリール、

(8) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、

(9) 置換されていても良い $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、

(10) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、

(15) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、アロイル、アリール、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、 NR^*R^* 、 CO_2R^b 、 $CONR^cR^d$ またはハロゲンである。]、

(16) CF_3 、

(17) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、 CF_3 、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(18) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、 CF_3 、 NMe_2 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

X が

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
- (3) $=\text{CH}-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、
- (6) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (7) NHCO_2R^b 、
- (8) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (9) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OR}^a$ 、
- (10) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OCO}_2\text{R}^b$ 、
- (11) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (12) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (19) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、
- (20) $\text{OS}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ 、
- (21) $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ (n_i は0～2である)、

(22) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であつて、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 $(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(23) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(24) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である請求項11に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項13】 n が1または2である請求項12に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項14】

R_3 がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a 、
- (4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは
- (5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R^a が

- (1) 水素、
- (5) 置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、

- (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_6$ アルケニル、
- (7) 置換されていても良い $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、
- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良い $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、
- (15) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、アロイル、アリール、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、 $NR^x R^x$ 、 $CO_2 R^b$ 、 $CONR^c R^d$ またはハロゲンである。]、

(16) CF_3 、

(17) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、 CF_3 、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(18) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、 CF_3 、 NMe_2 、 $C(O)NR^c R^d$ 、シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

Xが

- (1) $-CH_2-$ 、
- (5) $-C(O)-$ 、
- (6) $=CH-$ または
- (7) 非存在

であり；

R_1 が

(1) R_7 、

(2) $C(O)R_7$ 、

(21) CO_2R^b 、

(22) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、

(23) $C(O)NR^cR^d$ 、

(24) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0\sim C_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(25) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(26) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそ

れぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有している
も良いもの

である請求項 1 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 1 5】 n が 1 または 2 である請求項 1 4 に記載の化合物または該
化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 1 6】

R_6 がそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) S または
- (3) H であり；

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (5) $=CH-$ または
- (6) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、

(13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、

(19) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、

(20) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は0～2である)、

(21) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_6\sim C_8$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(22) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(23) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項17】 n が1または2である請求項16に記載の化合物または該

化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 18】

R_3 がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a 、
- (4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは
- (5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R_6 がそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) S または
- (3) H であり；

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (3) $=CH-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OR^a 、
- (10) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OCO_2R^b 、

- (11) (C₀~C₄アルキル) OC(O) NR^c R^d、
 (12) C(O) NR^c NR^c R^d、
 (19) C(O) NR^c SO₂ R^b、
 (20) OS(O)_{n_i} R^a、
 (21) NR^b S(O)_{n_i} R^a (n_iは0~2である)、
 (22) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、NR^c R^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_{n_i} R^a (n_i=0、1または2)、C(O) R^a、C(O) NR^c R^d、シアノ、(C₀~C₆アルキル) アリール、CO₂ R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；
 (23) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O) NR^c R^d、シアノ、CO₂ R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；
 (24) ヘテロ原子1~4個を有する第2の4~8員の複素環と縮合したヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1~4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O) NR^c R^d、シアノ、CO₂ R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

である請求項 16 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 19】 n が 1 または 2 である請求項 18 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 20】 X が好ましくは $-CH_2-$ である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 21】 X が好ましくは $-C(O)-$ である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 22】 X が好ましくは非存在である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 23】 R_1 が好ましくは 1～4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1～4 個を有する 3～8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 $NR^c R^d$ 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i} R^a$ ($n_i = 0, 1$ または 2)、 $C(O) R^a$ 、 $C(O) NR^c R^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル) アリール、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】 R_1 が好ましくは 1～4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1～4 個を有する 4～8 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O) NR^c R^d$ 、シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所で X またはテトラペプチドに結合しているものである請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 25】 R_1 が好ましくはヘテロ原子 1～4 個を有する第 2 の 4～8 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1～4 個を有する 4～8 員の複素環であって

、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いものである請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項26】 治療上有効量の請求項1に記載の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項27】 原虫感染の治療方法であって、処置を必要とする宿主に対して、感染原虫のヒストンデアセチラーゼ活性を阻害する上で有効であって、無毒な量の請求項1に記載の組成物を投与する段階を有する方法。

【請求項28】 原虫感染の予防方法であって、無毒性で有効予防量の請求項1に記載の組成物を宿主に投与する段階を有する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は抗原虫剤に関する。詳細には本発明は、原虫によるヒストンデアセチラーゼ活性を治療的に阻害するアピシジンから誘導される環状テトラペプチド化合物に関する。

【0002】

(背景技術)

寄生原虫は、ヒトおよび動物における非常に多様な感染の原因となっている。その疾患の多くが宿主にとって生命を脅かすものであり、畜産業においてかなりの経済的損失を生み出している。マラリアは、その疾患を撲滅すべく国際的にかなりの尽力が行われているにも拘わらず、ヒトに対する重大な健康上の脅威となっている。i) *Trypanosoma cruzi*によって生じるシャーガス病およびii) *T. brucei*によって生じるアフリカ睡眠症などのトリパノソーマ病は、アフリカや南アメリカでは珍しいものではない。さらに、免疫的に無防備状態の宿主においてニューモシスチスーカリニー、トキソプラズマ原虫およびクリプトスポリジウム類によって生じる日和見感染は、先進国において徐々に重大な問題となりつつある。

【0003】

経済的に非常に重要な原虫感染はコクシジウム病であり、これはエイメリア属の原虫による感染によって蔓延している家畜の疾患である。エイメリア類の最も重要なものを挙げると家禽のものがある。すなわち、*E. tenella*、*E. acervulina*、*E. necatrix*、*E. praecox*、*E. mitis*、*E. brunetti*および*E. maxima*などがある。コクシジウム症によって家禽での罹患率および死亡率が高レベルになり、かなりの経済的損失を生じる場合がある。

【0004】

シャーガス病などの一部の原虫病では、満足な治療法がない。他の原虫病では、原虫の薬剤耐性株が生じる場合があるか、すでに生じている。従って、新規かつ有効な抗原虫剤を確認することが現在もなお望まれている。しかしながらほと

んどの場合、駆虫薬の発見は寄生虫の一群に対する天然物および合成化合物の生物スクリーニングによる無作為かつ煩雑な方法により発見された。抗原虫剤の具体的標的を確認し、スクリーニングプロセスに組み込むことができるのであれば、薬剤発見は大幅に促進され、より直接的となり得る。

【0005】

ヒストンデアセチラーゼ（「HDA」）およびヒストンアセチルトランスフェラーゼ（「HAT」）は相互に、ヒストン類のアセチル化の正味の水準を制御する。HDA作用の阻害によって、過アセチル化ヒストン類の蓄積が生じ、それが遺伝子発現の変化、細胞分化および細胞周期停止などの各種細胞応答において示唆される。最近、トリコスタチン（trichostatin）Aおよびトラボキシシン（trapoxin）Aがそれぞれ、哺乳動物HDAの可逆的および不可逆的阻害剤であることが報告されている（例えば、Yoshida et al., BioAssays, 17(5), 423-430 (1995)）。トリコスタチンAはさらに、部分精製酵母HDAを阻害することも報告されている（Sanchez del Pino et al., Biochem. J., 303, 723-729 (1994)）。トリコスタチンAは抗真菌性抗生物質であり、i) 抗トリコモナス活性ならびにマウス赤血白血病細胞における細胞分化活性を有すること、ならびにii) sis-形質転換線維芽細胞において表現型復帰を誘発する能力を有することが示されている（例えば、米国特許4218478号；Yoshida et al., BioAssays, 17(5), 423-430 (1995)；およびこれら文献で引用の参考文献参照）。環状テトラペプチドであるトラボキシシンAは、v-sis-形質転換NIH3T3細胞の形態復帰を誘発する（Yoshida and Sugita, Jap. J. Cancer Res., 83(4), 324-328 (1992)）。

【0006】

癌研究の標的としてのHDA阻害は文献に報告されている（Saito et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 96, 4592-4597 (1999)；Bernardi et al., Amino Acids 6, 315-318 (1994)；およびR. E. Shute et al., J. Med. Chem. 30, 71-78 (1987)）。

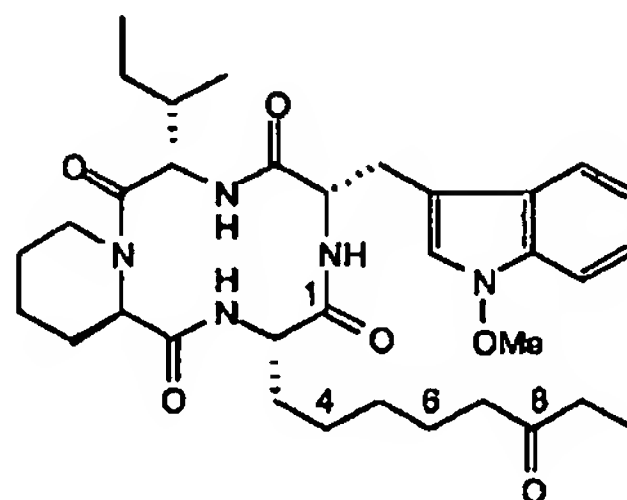
【0007】

米国特許5620953号には、アピシジンを含む新規な環状テトラペプチド

が記載されている。アピシジン [シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル)] は、フザリウム真菌の発酵培養物から単離されるスペクトルの広い抗原虫、抗真菌および抗腫瘍薬である。

【0008】

【化3】



【0009】

それにも拘わらず、新規な抗原虫化合物の開発が望まれている。本発明者らは、構造的にトラボキシニンAに関連するアピシジンから誘導される多くの環状テトラペプチド類がヒストンデアセチラーゼの阻害剤であって、抗原虫活性を有することを見いだした。

【0010】

(発明の開示)

本発明は、新規な環状テトラペプチド類およびそのテトラペプチド類を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、原虫感染を患う宿主に対して、治療上有効量のヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物を投与することで原虫感染を治療する方法に関する。さらに本発明は、ヒストンデアセチラーゼ活性を阻害し、抗原虫剤として有効な公知の環状テトラペプチド類の使用に関するものでもある。

【0011】

本発明は、i) アピシジンに関係する新規な抗原虫、抗真菌および抗腫瘍剤、ii) そのような新規薬剤の製造方法、iii) そのような新規薬剤を含む組成物、iv) ヒトおよび動物におけるマラリアなどの寄生虫感染の治療におけるそのような新規薬剤の使用、v) 癌治療におけるそのような薬剤の使用に関するものである。

【0012】

癌治療において本発明の化合物は、細胞増殖抑制剤として、異常細胞の分化または増殖を治療する薬剤として、腫瘍形成に対する薬剤として、あるいは癌化学療法における抗分裂剤として用いることができる。

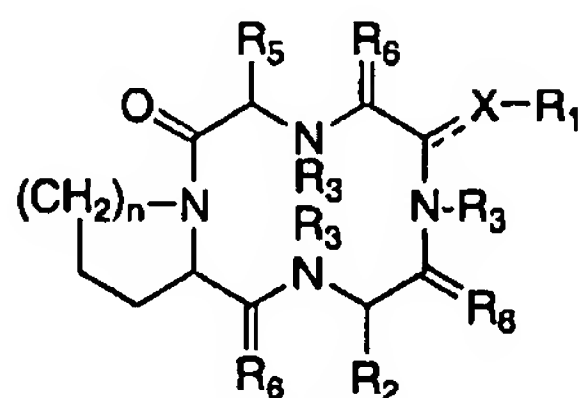
【0013】

(発明を実施するための最良の形態)

1実施態様によると1態様において本発明は、下記式Iによって表される新規な環状テトラペプチドまたはその化合物の医薬的に許容される塩に関する。

【0014】

【化4】



I

式中、

Xは

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
- (3) $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$ 、
- (4) $=\text{CH}-$ または
- (5) 非存在

であり；

nは

- (1) 1または
- (2) 2

であり；

R_1 は

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (14) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (15) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は 0～2 である)、
- (16) 1～4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1～4 個を有する 3～8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 $(C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
- (17) 1～4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1～4 個を有する 4～8 員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基

を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(18) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

であり；

R_2 は、

- (1) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、
- (2) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、
- (3) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルまたは
- (4) $(CH_2)_{n_{ii}}-O-(CH_2)_{m_{ii}}$ ($n_{ii}, m_{ii}=0 \sim 7$)

であり、前記アルキル、アルケニルおよびアルキニル上の適宜の置換基は1～8個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO_2R^a 、
- (b) $C(O)R^b$ 、
- (c) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (d) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (e) $C(O)NR^cNR^eR^d$ 、
- (f) $C(O)NR^cSO_2R^f$ 、
- (g) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (h) $C_2 \sim C_5$ アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) $=NOR^a$ 、
- (k) $=NNR^bR^c$ 、

- (l) $=\text{NNR}^b\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ 、
 (m) $\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、
 (n) $\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
 (o) $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、
 (p) $\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^b$ 、
 (q) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (r) $\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (s) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
 (t) $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ 、
 (u) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
 (v) $\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、
 (x) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 (y) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SH}$ 、
 (z) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
 (a a) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_7$ 、
 (b b) $\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}_7$ 、
 (c c) NY^1Y^2 (Y^1 および Y^2 は独立にHまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルである)、
 (d d) NO_2 、
 (e e) $\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、
 (f f) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルカノイルアミノ、
 (g g) OR^a 、
 (h h) $\text{OS}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ 、
 (i i) オキシ、
 (j j) OCO_2R^b 、
 (k k) $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
 (l l) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、
 (mm) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}_7$ 、
 (n n) $\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、

(o o) $S(O)_{n_i} R_7$ 、
 (p p) SR_7 、
 (q q) $S(O)_{n_i} NR^c R^d$ 、
 (r r) $NR^c CH_2 CO_2 R^a$ 、
 (s s) ジアゾ、
 (t t) $C_1 \sim C_5$ パーフフルオロアルキル、
 (u u) $B(O)(OR^a)OR^a$ 、
 (v v) ハロゲン、
 (w w) アリール ($C_6 \sim C_{10}$ アルキル) (アリールは 1 ～ 3 個の基で置換されていても良く、各基は独立に R^f である)、あるいは
 (x x) 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 8 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が 1 ～ 3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの
 であり；
 R_3 はそれぞれ独立に、
 (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) OR^a 、
 (4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは
 (5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；
 R_5 は
 (1) イソプロピルまたは
 (2) *sec*-ブチルであり；
 R_6 はそれぞれ独立に、
 (1) O、
 (2) S または
 (3) H であり；
 R_7 は

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、
- (4) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、
- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (6) 置換されていても良い $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、
- (7) 置換されていても良いアリール；

[前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリール上の適宜の置換基は1～4個の基であり、その各基は独立に、

- (a) $C_1 \sim C_5$ アルキル、
- (b) $X^1 - C_1 \sim C_{10}$ アルキル (X^1 はOまたはS (O)_n である)

、

- (c) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (d) 水酸基、
- (e) ハロゲン、
- (f) シアノ、
- (g) カルボキシ、
- (h) NY^1Y^2 (Y^1 および Y^2 は独立にHまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである)、

- (i) ニトロ、
- (j) $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイルアミノ、
- (k) アロイルアミノであって、前記アロイルが1～3個の基で置換されていても良く、各置換基が独立に R^{f1} であり、 R^{f1} が (14)、(26)、(27) および (32) を除く R^f についての以下の定義のいずれかによって定義されるもの；

- (l) オキシ、
- (m) アリール $C_6 \sim C_{10}$ アルキルであって、前記アリールが1～3個の基で置換されていても良く、各置換基が独立に R^{f1} であるもの；
- (n) $C_1 \sim C_5$ パーフフルオロアルキル、

(o) $N(OR^b)C(O)R_{7'}$ であって、 $R_{7'}$ が (1) ~ (7) (n) の R_7 についての上記の定義および (8) ~ (12) の R_7 についての下記の定義のいずれかであるもの、あるいは

(p) $NR^cC(O)R_{7'}$ である。] ;

(8) 1~4個のヘテロ原子を有する5~10員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が1~3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの ;

(9) ヘテロ原子1~4個を有する5~10員の複素環と縮合したベンゼン環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記複素環が1~3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの ;

(10) ヘテロ原子1~4個を有する第2の5~10員の複素環と縮合したヘテロ原子1~4個を有する5~10員の複素環であって、前記いずれの複素環においても各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記第2の複素環が1~3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、各複素環が独立に飽和または部分不飽和であることができるもの ;

(11) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環であって、そのシクロアルキル環が1~3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、前記シクロアルキル環が飽和または部分不飽和であっても良いもの ; あるいは

(12) ヘテロ原子1~4個を有する5~10員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記複素環が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と縮合しており、そのシクロアルキル環が1~3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^{f1} であり、前記シクロアルキル環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり ;

R^a は

(1) 水素、

(2) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

- (3) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、
- (4) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、
- (5) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、
- (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケノイル、
- (7) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキノイル、
- (8) 置換されていても良いアロイル、
- (9) 置換されていても良いアリール、
- (10) 置換されていても良い $C_3 \sim C_7$ シクロアルカノイル、
- (11) 置換されていても良い $C_5 \sim C_7$ シクロアルケノイル、
- (12) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキルスルホニル、
- (13) 置換されていても良い $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (14) 置換されていても良い $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケノイル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキノイル、アロイル、アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルカノイル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルケノイル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アリール $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $NR^x R^x$ 、 $CO_2 R^b$ 、 $CONR^c R^d$ またはハロゲンである。]、

- (15) $C_1 \sim C_5$ パーフフルオロアルキル、

(16) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ パーフフルオロアルキル、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；

(17) 1～4個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～4個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフフルオロアルキル、アミノ、 $C(O)NR^c R^d$ 、シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和で

あっても良いもの；あるいは

(18) $OP(O)(OR^b)_2$ であり；

R^b は、

(1) H、

(2) 置換されていても良いアリール、

(3) 置換されていても良い $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(4) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、

(5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、

(6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、

(7) 置換されていても良い $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニルまたは

(8) 1～4個のヘテロ原子を有する置換されていても良い5員～10員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であるものであり；

前記アリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルケニルまたは5員～10員の複素環上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各基は独立に、

(a) 水酸基、

(b) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) オキソ、

(d) $SO_2NR^xR^x$ 、

(e) アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(f) ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(g) $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、

(h) ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(i) アミノ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(j) シアノ、

(k) メルカプト、

(l) $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - S(O)_{n_i} - (C_0 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(m) 1～4個の基で置換されていても良い $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであつ

て、その各置換基が独立に R^e であるもの、

- (n) $C_6 \sim C_7$ シクロアルケニル、
- (o) ハロゲン、
- (p) $C_1 \sim C_6$ アルカノイルオキシ、
- (q) $C(O)NR^*R^*$ 、
- (r) CO_2R^1 、
- (s) ホルミル、
- (t) $-NR^*R^*$ 、

(u) 1～4 個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和であることができる 5～9 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が 1～5 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^e であるもの、

(v) 置換されていても良いアリールであって、その適宜の置換基が 1, 2-メチレンジオキシまたは 1～5 個の基であり、その各置換基が独立に R^e であるもの、

(x) 置換されていても良いアリール $C_1 \sim C_3$ アルコキシであって、その適宜の置換基が 1, 2-メチレンジオキシまたは 1～5 個の基であり、その各置換基が独立に R^e であるもの、あるいは

(y) $C_1 \sim C_6$ パーフフルオロアルキルであり；

R^c および R^d は独立に R^b から選択されるか；あるいは R^c および R^d がそれらが結合している N と一体となって、0～2 個の別のヘテロ原子を有する 3～10 員の環を形成しており、その別のヘテロ原子は独立に酸素、窒素または (O)_n、置換硫黄であり、その環は 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立に R^e 、水酸基、チオキソまたはオキソであり；

R^e は

- (1) ハロゲン、
- (2) $C_1 \sim C_7$ アルキル、
- (3) $C_1 \sim C_3$ パーフフルオロアルキル、
- (4) $-S(O)_mR^1$ 、

- (5) シアノ、
 - (6) ニトロ、
 - (7) $R^1 O (CH_2)_v -$ 、
 - (8) $R^1 CO_2 (CH_2)_v -$ 、
 - (9) $R^1 OCO (CH_2)_v -$ 、
 - (10) 置換されていても良いアリーールであって、その適宜の置換基が1～3個の基であって、その各置換基が独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは水酸基であるもの、
 - (11) $SO_2 NR^* R^*$ 、
 - (12) $CO_2 R^*$ または
 - (13) $NR^* R^*$ であり；
- R^f は、
- (1) $C_1 \sim C_4$ アルキル、
 - (2) $X^1 - C_1 \sim C_4$ アルキル (X^1 はOまたはS (O)_{m1} である)、
 - (3) $C_2 \sim C_4$ アルケニル、
 - (4) $C_2 \sim C_4$ アルキニル、
 - (5) $C_1 \sim C_3$ パーフフルオロアルキル、
 - (6) $NY^3 Y^4$ (Y^3 および Y^4 はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは $SO_2 R^b$ である)、
 - (7) 水酸基、
 - (8) ハロゲン、
 - (9) $C_1 \sim C_5$ アルカノイルアミノ、
 - (10) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) CO_2 R^a$ 、
 - (11) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) C(O) NR^b R^c$ 、
 - (12) $(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル}) NY^5 Y^6$ (Y^5 および Y^6 がそれらが結合しているNと一体となって、0～2個の別のヘテロ原子を有する3～7員環を形成しており、その別のヘテロ原子が独立に酸素、窒素または(O)_{m1} 置換硫黄であり、その環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立に R^o またはオキソである)、

- (13) (C₀~C₄アルキル) NO₂、
- (14) (C₀~C₄アルキル) C(O) R₇、
- (15) (C₀~C₄アルキル) CN、
- (16) オキソ、
- (17) (C₀~C₄アルキル) C(O) N(OR^b) R^c、
- (18) (C₀~C₄アルキル) C(O) NR^c R^d、
- (19) (C₀~C₄アルキル) NHC(O) OR^b、
- (20) (C₀~C₄アルキル) NHC(O) NR^c R^d、
- (21) (C₀~C₄アルキル) OR^a、
- (22) (C₀~C₄アルキル) OCO₂ R^b、
- (23) (C₀~C₄アルキル) OC(O) NR^c R^d、
- (24) (C₀~C₄アルキル) C(O) NR^c NR^c R^d、
- (25) (C₀~C₄アルキル) C(O) NR^c SO₂ R^b、
- (26) (C₀~C₄アルキル) OS(O)_{n₁} R₇、
- (27) (C₀~C₄アルキル) NR^b S(O)_{n₁} R₇、
- (28) C₀~C₄アルキルハロゲン、
- (29) (C₀~C₄アルキル) SR^a、
- (30) P(O) (OR^a)₂、
- (31) C₀~C₄アルキルアジド、

(32) 1~4個の基で置換されたC₀~C₄アリールであって、各置換基が独立にS(O)₂ R₇であるもの、あるいは

(33) C₀~C₄アリールであって、そのアリール基が1~4個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立にCO₂ R^b、C(O) NR^c R^d、NO₂、ハロゲン、OC(O) R^a、OR^aまたはC₁~C₄アルキルであるものであり；

R^aおよびR^bはそれらが結合しているNと一体となって、0~2個の別のヘテロ原子を有する3~7員環を形成しており、別の各ヘテロ原子は独立に酸素、窒素または(O)_{m₁} 置換硫黄であり、その環は1~3個の基で置換されていても良く、その各置換基は独立にR^cまたはオキソであり；あるいは

R^g および R^h はそれぞれ独立に、

(1) 水素。

【0015】

(2) 水酸基、アミノまたは $CO_2 R^i$ で置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(3) ハロゲン、1, 2-メチレンジオキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ パーフフルオロアルキルで置換されていても良いアリール、

(4) アリール $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、そのアリールが $C_1 \sim C_3$ パーフフルオロアルキルまたは 1, 2-メチレンジオキシで置換されていても良いもの、

(5) $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、

(6) $C_1 \sim C_6$ アルカノイル、

(7) $C_1 \sim C_6$ アルカノイル $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(8) アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、

(9) アミノカルボニル、

(10) ($C_1 \sim C_6$ モノアルキル) アミノカルボニル、

(11) ($C_1 \sim C_6$ ジアルキル) アミノカルボニルまたは

(12) $CO_2 R^b$ であり；

R^i は

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_3$ パーフフルオロアルキル、

(3) $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは

(4) 置換されていても良いアリール $C_0 \sim C_6$ アルキルであって、その適宜のアリール置換基は 1～3 個の基であり、その各基は独立にハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは水酸基であるものであり；

R^x は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

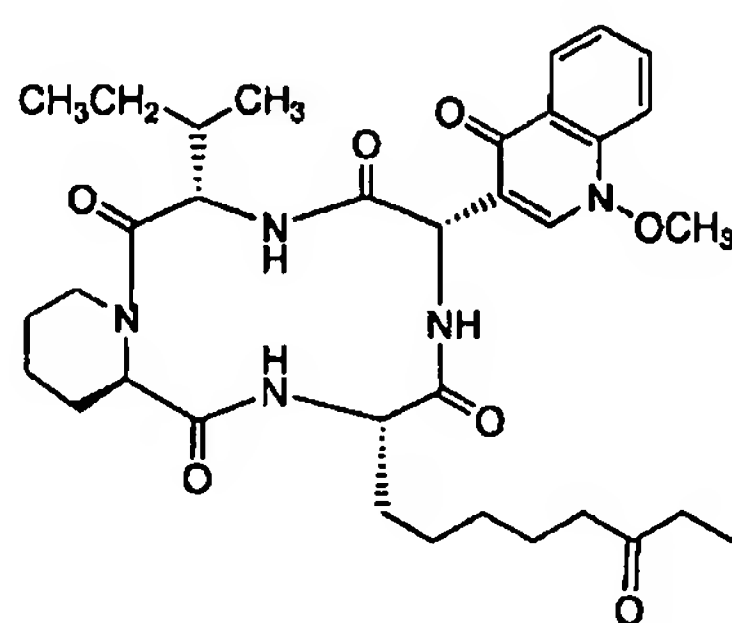
m は 0～2 であり；

m_i は 0～2 であり；

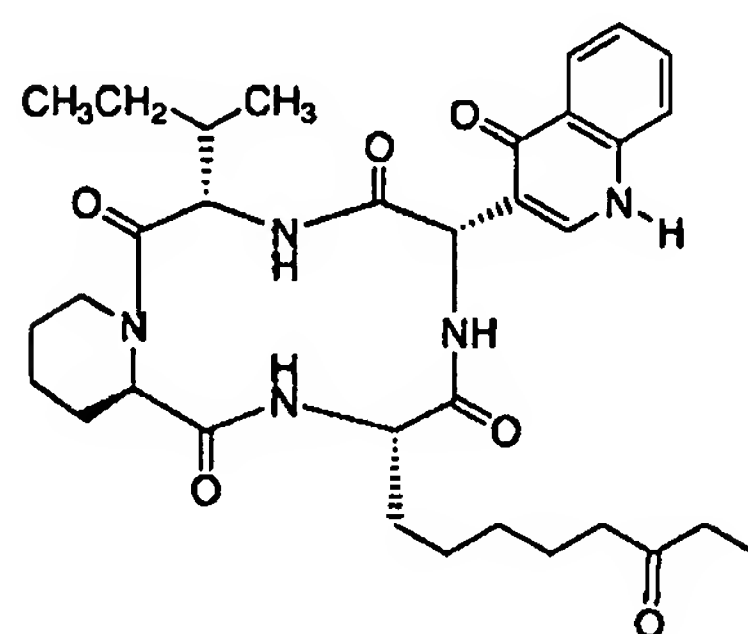
ただし、アピシジン、N-デスメトキシアピシジンならびに下記化学式 I I A および式 I I B によって表される化合物は除外される。

【 0 0 1 6 】

【化5】



ILA



III B

【0017】

この実施態様の範囲内において、本発明の新規な環状テトラペプチドには、
Xが

- (1) $-\text{CH}_2-$
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$
- (3) $-\text{CH}(\text{OR}^a)-$

(4) =CH-または

(5) 非存在

であり；

R_1 が

(1) R_7 、

(2) $C(O)R_7$ 、

(3) CN、

(4) CO_2R^b 、

(5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、

(6) $C(O)NR^cR^d$ 、

(7) $NHCO_2R^b$ 、

(8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、

(9) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OR^a 、

(10) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) OCO_2R^b 、

(11) ($C_0 \sim C_4$ アルキル) $OC(O)NR^cR^d$ 、

(12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、

(13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、

(13) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、

(14) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は0～2である)、

(15) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(16) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C$

C_5 アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所で X またはテトラペプチドに結合しているもの；

(17) ヘテロ原子 1～4 個を有する第 2 の 4～8 員の複素環と縮合したヘテロ原子 1～4 個を有する 4～8 員の複素環であって、前記各複素環が独立に 1～4 個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である式 I によって表される化合物の属またはその化合物の医薬的に許容される塩が含まれる。

【0018】

この属の範囲には、

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (3) $-CH(OR^a)-$ 、
- (4) $=CH-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN 、

- (4) CO_2R^b 、
- (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、
- (6) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (7) NHCO_2R^b 、
- (8) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (9) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OR}^a$ 、
- (10) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OCO}_2\text{R}^b$ 、
- (11) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (12) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (13) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、
- (14) $\text{OS}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ 、
- (15) $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ (n_i は0～2である)、
- (16) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 $(\text{C}_0\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；
- (17) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；
- (18) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテ

ロ原子 1 ～ 4 個を有する 4 ～ 8 員の複素環であって、前記各複素環が独立に 1 ～ 4 個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

であり；

R_2 が、

- (1) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、
- (2) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、
- (3) 置換されていても良い $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルまたは
- (4) $(CH_2)_{n_{ii}}-O-(CH_2)_{m_{ii}}$ ($n_{ii}, m_{ii}=0 \sim 7$)

であり、前記 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル上の適宜の置換基は 1 ～ 8 個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO_2R^a 、
- (b) $C(O)R^b$ 、
- (c) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (d) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (e) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (f) $C(O)NR^cSO_2R_7$ 、
- (g) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (h) $C_2 \sim C_5$ アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) $=NOR^a$ 、
- (k) $=NNR^bR^c$ 、
- (l) $=NNR^bS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (m) $N(OR^b)C(O)NR^bR^c$ 、
- (n) $N(OR^b)C(O)R_7$ 、

- (o) $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、
- (p) $\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^b$ 、
- (q) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (r) $\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (s) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- (t) $\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ 、
- (u) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
- (v) $\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、
- (x) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、
- (y) $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SH}$ 、
- (z) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
- (a a) $\text{NR}^c\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_7$ 、
- (b b) $\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}_7$ 、
- (c c) NY^1Y^2 (Y^1 および Y^2 は独立にHまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルである) 、
- (d d) NO_2 、
- (e e) $\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、
- (f f) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルカノイルアミノ、
- (g g) OR^a 、
- (h h) $\text{OS}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ 、
- (i i) オキシ、
- (j j) OCO_2R^b 、
- (k k) $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、
- (l l) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、
- (m m) $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{R}_7$ 、
- (n n) $\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、
- (o o) $\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{R}_7$ 、
- (p p) SR_7 、
- (q q) $\text{S}(\text{O})_{n_i}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、

(r r) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
 (s s) ジアゾ、
 (t t) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、
 (u u) $\text{B}(\text{O})(\text{OR}^a)\text{OR}^a$ 、
 (v v) ハロゲン、
 (w w) アリール ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル) (アリールは 1～3 個の基で置換されていても良く、各基は独立に R^f である)、あるいは
 (x x) 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの
 である式 I によって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0019】

上記の化合物群には、 n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0020】

この属には、
 X が
 (1) $-\text{CH}_2-$ 、
 (2) $-\text{C}(\text{O})-$ または
 (3) 非存在
 であり；
 R_1 が
 (1) R^7 、
 (2) $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 (3) CN 、
 (4) CO_2R^b 、
 (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)\text{R}^c$ 、

- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (14) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (15) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は0～2である) 、

(16) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 $(C_0\sim C_5\text{アルキル})$ アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(17) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(18) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、

$C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有しているも良いもの

である式 I によって表される別の化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0021】

上記の化合物群には、 n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0022】

この属には、

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ または
- (3) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CO_2R^b 、
- (4) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (5) $C(O)NR^cR^d$ 、

(6) 1～4 個の基で置換されていても良いヘテロ原子 1～4 個を有する 3～8 員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i = 0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0 \sim C_6$ アルキル) アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、

前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；

(7) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(8) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁～C₅アルキル、C₂～C₅アルケニル、C₁～C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

である式Iによって表されるさらに別の化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0023】

上記の化合物群には、nが1または2である式Iによって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0024】

この属には、

Xが

- (1) -CH₂-、
- (2) -C(O)-または
- (3) 非存在

であり；

R_1 が

(1) R_7 、

(2) $C(O)R_7$ 、

(3) CO_2R^b 、

(4) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、

(5) $C(O)NR^cR^d$ 、

(6) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0\sim C_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(7) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(8) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれ

それぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

であり；

R₂が、

- (1) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキル、
- (2) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルケニル、
- (3) 置換されていても良いC₂～C₁₂アルキニルまたは
- (4) (CH₂)_{n₁₁}-O-(CH₂)_{m₁₁} (n₁₁、m₁₁=0～7)

であり、前記C₂～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニルおよびC₂～C₁₂アルキニル上の適宜の置換基は1～5個の基であり、各基は独立に、

- (a) CO₂R^a、
- (b) C(O)R^b、
- (c) C(O)N(OR^b)R^c、
- (d) C(O)NR^cR^d、
- (e) C(O)NR^cNR^cR^d、
- (f) C(O)NR^cSO₂R₇、
- (g) C₃～C₈シクロアルキル、
- (h) C₂～C₆アルケニル、
- (i) シアノ、
- (j) =NOR^a、
- (k) =NNR^bR^c、
- (l) =NNR^bS(O)_{n₁}R₇、
- (m) N(OR^b)C(O)NR^bR^c、
- (n) N(OR^b)C(O)R₇、
- (o) NHC(O)N(OR^b)R^c、
- (p) NR^cCO₂R^b、
- (q) NR^cC(O)NR^cR^d、
- (r) NR^cC(S)NR^cR^d、
- (s) NR^cC(O)R₇、

- (t) $\text{NR}^b \text{S} (\text{O})_{n-1} \text{R}_7$ 、
- (u) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
- (v) $\text{NR}^c \text{C} (\text{S}) \text{R}_7$ 、
- (x) $\text{NR}^c \text{C} (\text{O}) \text{CH}_2 \text{OH}$ 、
- (y) $\text{NR}^c \text{C} (\text{O}) \text{CH}_2 \text{SH}$ 、
- (z) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
- (aa) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CH} (\text{OH}) \text{R}_7$ 、
- (bb) $\text{NR}^c \text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{R}_7$ 、
- (cc) $\text{NY}^1 \text{Y}^2$ (Y^1 および Y^2 は独立にHまたはメチルである)、
- (dd) NO_2 、
- (ee) $\text{N} (\text{OR}^b) \text{C} (\text{O}) \text{R}^b$ 、
- (ff) $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルカノイルアミノ、
- (gg) OR^a 、
- (hh) $\text{OS} (\text{O})_{n-1} \text{R}_7$ 、
- (ii) オキシ、
- (jj) $\text{OCO}_2 \text{R}^b$ 、
- (kk) $\text{OC} (\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、
- (ll) $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a)_2$ 、
- (mm) $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{R}_7$ 、
- (nn) $\text{SC} (\text{O}) \text{R}_7$ 、
- (oo) $\text{S} (\text{O})_{n-1} \text{R}_7$ 、
- (pp) SR_7 、
- (qq) $\text{S} (\text{O})_{n-1} \text{NR}^c \text{R}^d$ 、
- (rr) $\text{NR}^c \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
- (ss) ジアゾ、
- (tt) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ パーフルオロアルキル、
- (uu) $\text{B} (\text{O}) (\text{OR}^a) \text{OR}^a$ 、
- (vv) ハロゲン、
- (ww) アリール ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル) (アリールは1～3個の基で置換さ

れていても良く、各基は独立に R^f である）、あるいは

(x x) 1～4個のヘテロ原子を有する3～6員の複素環であって、各ヘテロ原子が独立に酸素、硫黄または窒素であり、該複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に R^f であり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である式 I によって表されるさらに別の化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0025】

上記の化合物群には、n が1または2である式 I によって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0026】

この実施態様には、

R_3 がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a 、
- (4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは
- (5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R^a が

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (3) 置換されていても良い $C_3 \sim C_6$ アルケニル、
- (4) 置換されていても良い $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、
- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良い $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、

(11) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、アロイル、アリール、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、 $NR^x R^x$ 、 $CO_2 R^b$ 、 $CO NR^c R^d$ またはハロゲンである。]、

(12) CF_3 、

(13) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、 CF_3 、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(14) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、 CF_3 、 NMe_2 、 $C(O)NR^c R^d$ 、シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いもの

である式Iによって表される第2の属の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0027】

この第2の属には、

R_3 がそれぞれ独立に、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) OR^a 、

(4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは

(5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R^a が

(1) 水素、

(2) 置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、

- (6) 置換されていても良い $C_3 \sim C_6$ アルケニル、
- (7) 置換されていても良い $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、
- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、
- (6) 置換されていても良い アロイル、
- (7) 置換されていても良い アリール、
- (8) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良い $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、
- (11) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、アロイル、アリール、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は 1～10 個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、 $NR^x R^x$ 、 $CO_2 R^b$ 、 $CO NR^c R^d$ またはハロゲンである。]、

(12) CF_3 、

(13) 1～3 個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、 CF_3 、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(14) 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が 1～3 個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、 CF_3 、 NMe_2 、 $C(O)NR^c R^d$ 、シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であっても良いものであり；

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (3) $=CH-$ または
- (5) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN 、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (14) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (15) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は 0～2 である) 、

(16) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 $(C_0\sim C_6\text{アルキル})$ アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(17) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンで

あり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(18) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^eR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの

である式Iによって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0028】

上記化合物群には、nが1または2である式Iによって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0029】

この第2の属には、

R_3 がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a 、
- (4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは
- (5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R^a が

- (1) 水素、
- (2) 置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- (3) 置換されていても良い $C_3 \sim C_6$ アルケニル、

- (4) 置換されていても良い $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、
- (5) 置換されていても良い $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、
- (6) 置換されていても良いアロイル、
- (7) 置換されていても良いアリール、
- (8) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、
- (9) 置換されていても良い $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、
- (10) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、
- (11) 置換されていても良い $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル、

[前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、 $C_3 \sim C_4$ アルケノイル、アロイル、アリール、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルカノイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル上の適宜の置換基は1～10個の基であり、その各置換基は独立に、水酸基、メトキシ、アリールメトキシ、 $NR^x R^x$ 、 $CO_2 R^b$ 、 $CO NR^c R^d$ またはハロゲンである。]、

(12) CF_3 、

(13) 1～3個の基で置換されていても良いアリールスルホニルであって、その各置換基が独立にメチル、 CF_3 、ニトロ、ハロゲンまたはシアノであるもの；あるいは

(14) 1～3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環であって、各ヘテロ原子が酸素、硫黄または窒素であり、その複素環が1～3個の基で置換されていても良く、その各置換基が独立に、メチル、 CF_3 、 NMe_2 、 $C(O)NR^c R^d$ 、シアノ、 $CO_2 R^b$ またはハロゲンであり、前記複素環が飽和または部分不飽和であってても良いものであり；

Xが

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (3) $=CH-$ または
- (4) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (9) CO_2R^b 、
- (10) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、
- (11) $C(O)NR^cR^d$ 、

(12) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または 2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、($C_0\sim C_6$ アルキル)アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(13) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(14) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していて

も良いもの

である式 I によって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0030】

上記化合物群には、 n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0031】

この実施態様には、

R_6 がそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) S または
- (3) H であり；

X が

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
- (3) $=\text{CH}-$ または
- (4) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $\text{C}(\text{O})R_7$ 、
- (3) CN、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^b)R^c$ 、
- (6) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^cR^d$ 、
- (7) NHCO_2R^b 、
- (8) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^cR^d$ 、
- (9) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OR}^a$ 、
- (10) $(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})\text{OCO}_2R^b$ 、

(11) (C₀~C₄アルキル) OC(O) NR^c R^d、

(12) C(O) NR^c NR^c R^d、

(13) C(O) NR^c SO₂ R^b、

(14) OS(O)_{n_i} R₇、

(15) NR^b S(O)_{n_i} R₇ (n_iは0~2である)、

(16) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する3~8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、NR^c R^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_{n_i} R^a (n_i=0, 1または2)、C(O) R^a、C(O) NR^c R^d、シアノ、(C₀~C₆アルキル) アリール、CO₂ R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの；

(17) 1~4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O) NR^c R^d、シアノ、CO₂ R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(18) ヘテロ原子1~4個を有する第2の4~8員の複素環と縮合したヘテロ原子1~4個を有する4~8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1~4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立にC₁~C₅アルキル、C₂~C₅アルケニル、C₁~C₅パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O) NR^c R^d、シアノ、CO₂ R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

である式 I によって表される第 3 の属の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0032】

この第 3 の属には、 n が 1 または 2 である式 I によって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0033】

この第 3 の属には、

R_3 がそれぞれ独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) OR^a 、
- (4) $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは
- (5) $C_1 \sim C_4$ アリールであり；

R_6 がそれぞれ独立に、

- (1) O、
- (2) S または
- (3) H であり；

X が

- (1) $-CH_2-$ 、
- (2) $-C(O)-$ 、
- (3) $=CH-$ または
- (4) 非存在

であり；

R_1 が

- (1) R_7 、
- (2) $C(O)R_7$ 、
- (3) CN、
- (4) CO_2R^b 、
- (5) $C(O)N(OR^b)R^c$ 、

- (6) $C(O)NR^cR^d$ 、
- (7) $NHCO_2R^b$ 、
- (8) $NHC(O)NR^cR^d$ 、
- (9) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OR^a$ 、
- (10) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OCO_2R^b$ 、
- (11) $(C_0\sim C_4\text{アルキル})OC(O)NR^cR^d$ 、
- (12) $C(O)NR^cNR^cR^d$ 、
- (13) $C(O)NR^cSO_2R^b$ 、
- (14) $OS(O)_{n_i}R_7$ 、
- (15) $NR^bS(O)_{n_i}R_7$ (n_i は0～2である) 、

(16) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、 NR^cR^d 、オキソ、チオノ、 OR^a 、 $S(O)_{n_i}R^a$ ($n_i=0, 1$ または2)、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 $(C_0\sim C_6\text{アルキル})$ アリール、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いもの；

(17) 1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_2\sim C_5$ アルケニル、 $C_1\sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているもの；

(18) ヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1\sim C_5$ アルキル、

C₂～C₆アルケニル、C₁～C₆パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、C(O)NR^cR^d、シアノ、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いもの

である式Iによって表される化合物群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0034】

上記化合物群には、nが1または2である式Iによって表される化合物小群またはその化合物の医薬的に許容される塩がある。

【0035】

1態様において本発明は、Xが好ましくは-CH₂-である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0036】

別の態様において本発明は、Xが好ましくは-C(O)-である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0037】

さらに別の態様において本発明は、Xが好ましくは非存在である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0038】

さらに別の態様において本発明は、R₁が好ましくは1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する3～8員の複素環であって、前記各置換基が独立にC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₁～C₆パーフルオロアルキル、NR^cR^d、オキソ、チオノ、OR^a、S(O)_{n_i}R^a (n_i=0、1または2)、C(O)R^a、C(O)NR^cR^d、シアノ、(C₆～C₆アルキル)アリール、CO₂R^bまたはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素がR^c置換基を有していても良いものである式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0039】

さらに別の態様において本発明は、 R_1 が好ましくは1～4個の基で置換されていても良いヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環と縮合したベンゼン環であって、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各置換基が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良く、前記ベンゼン／複素環縮合環がいずれかの箇所でXまたはテトラペプチドに結合しているものである式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0040】

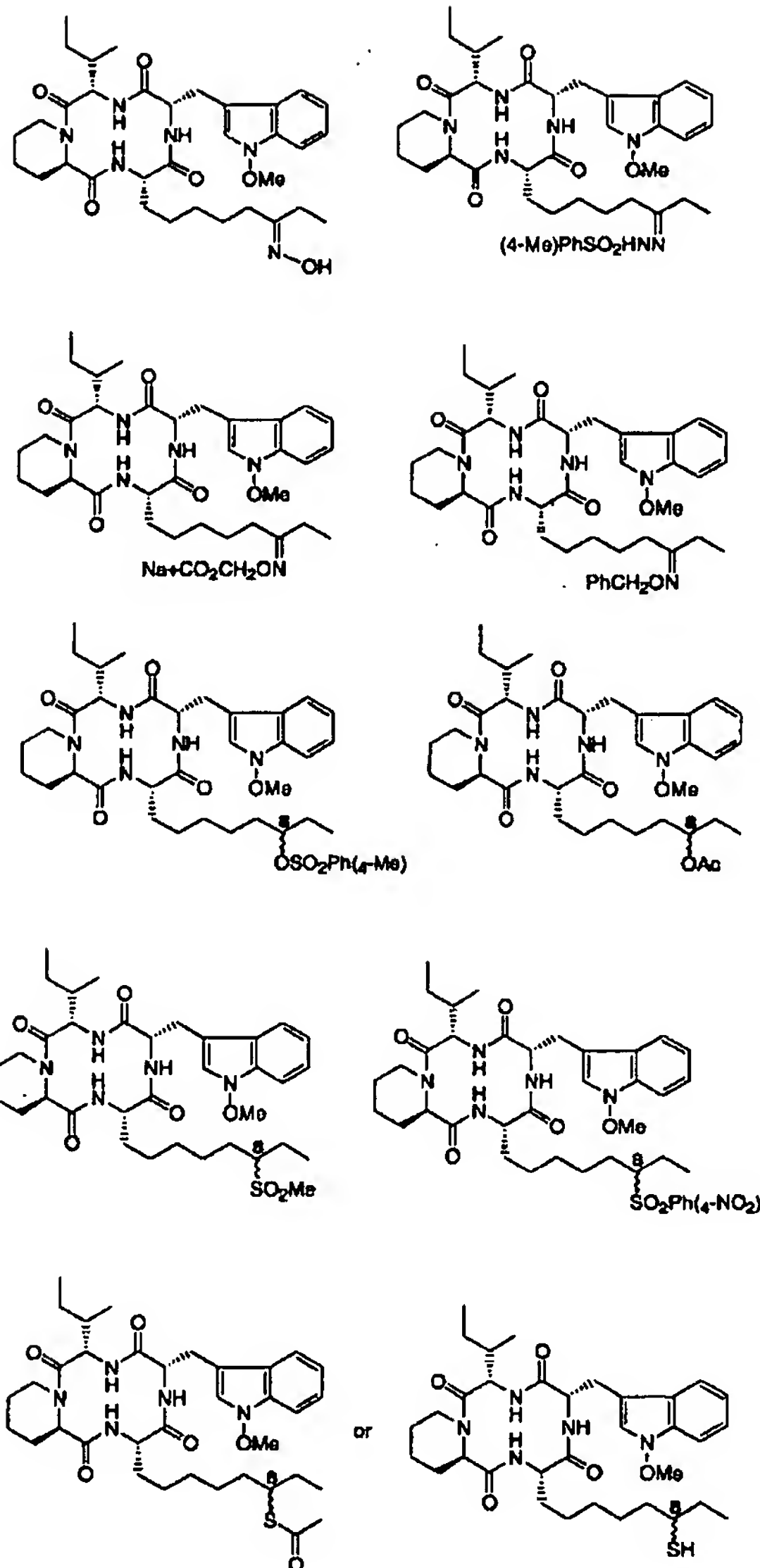
さらに別の態様において本発明は、 R_1 が好ましくはヘテロ原子1～4個を有する第2の4～8員の複素環と縮合したヘテロ原子1～4個を有する4～8員の複素環であって、前記各複素環が独立に1～4個の基で置換されていても良く、前記各置換基が独立に $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ パーフルオロアルキル、アミノ、オキソ、チオノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、シアノ、 CO_2R^b またはハロゲンであり、各複素環が飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができ、前記ヘテロ原子がそれぞれ独立に酸素、硫黄または窒素であり、前記窒素が R^c 置換基を有していても良いものである式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0041】

さらに別の態様において本発明は、実施例2、3a、3b、3d、10、11、12d、12e、17または18の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0042】

【化6】

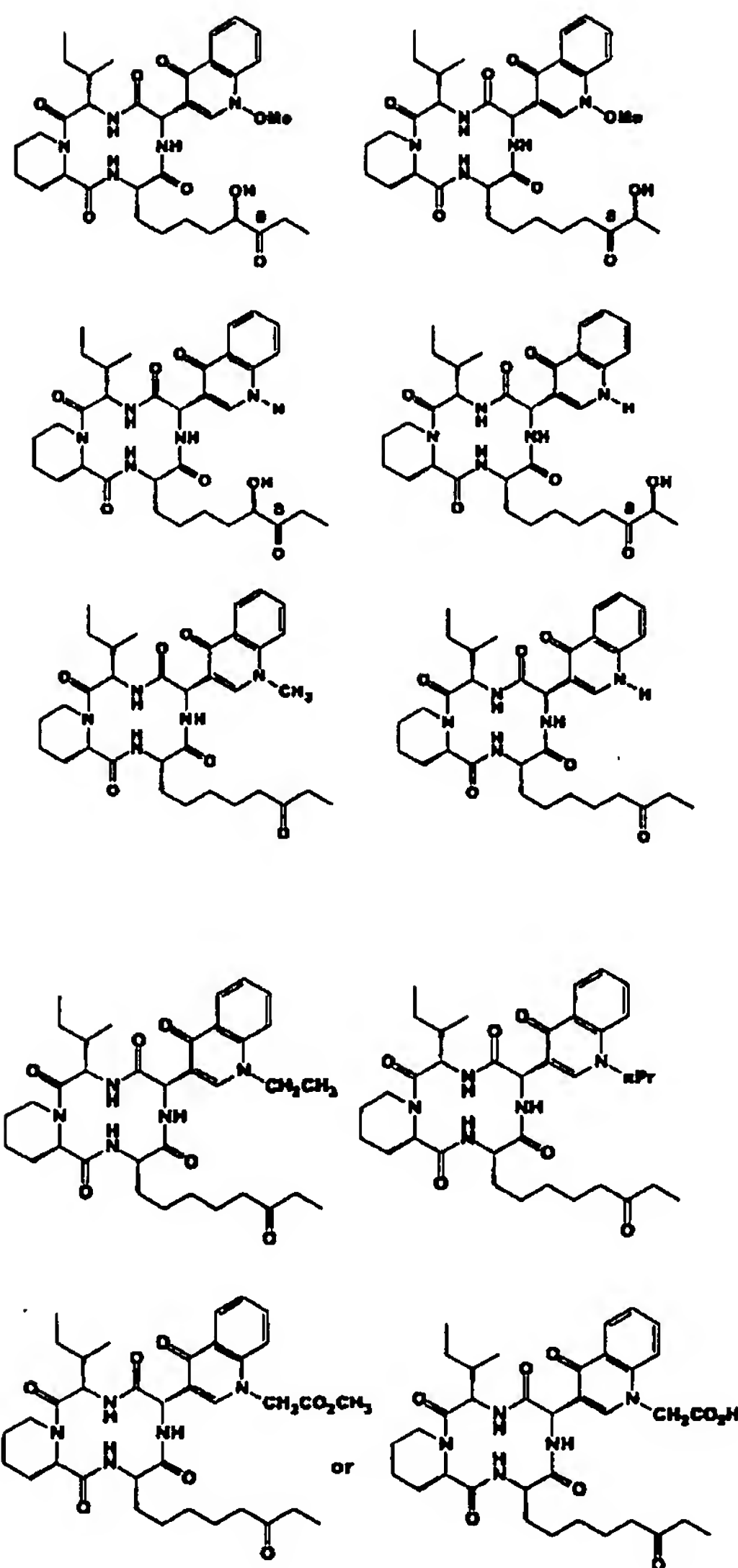


【0043】

さらに別の態様において本発明は、実施例22a、22b、23a、23b、145、146c、146d、146e、146fまたは147の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0044】

【化7】

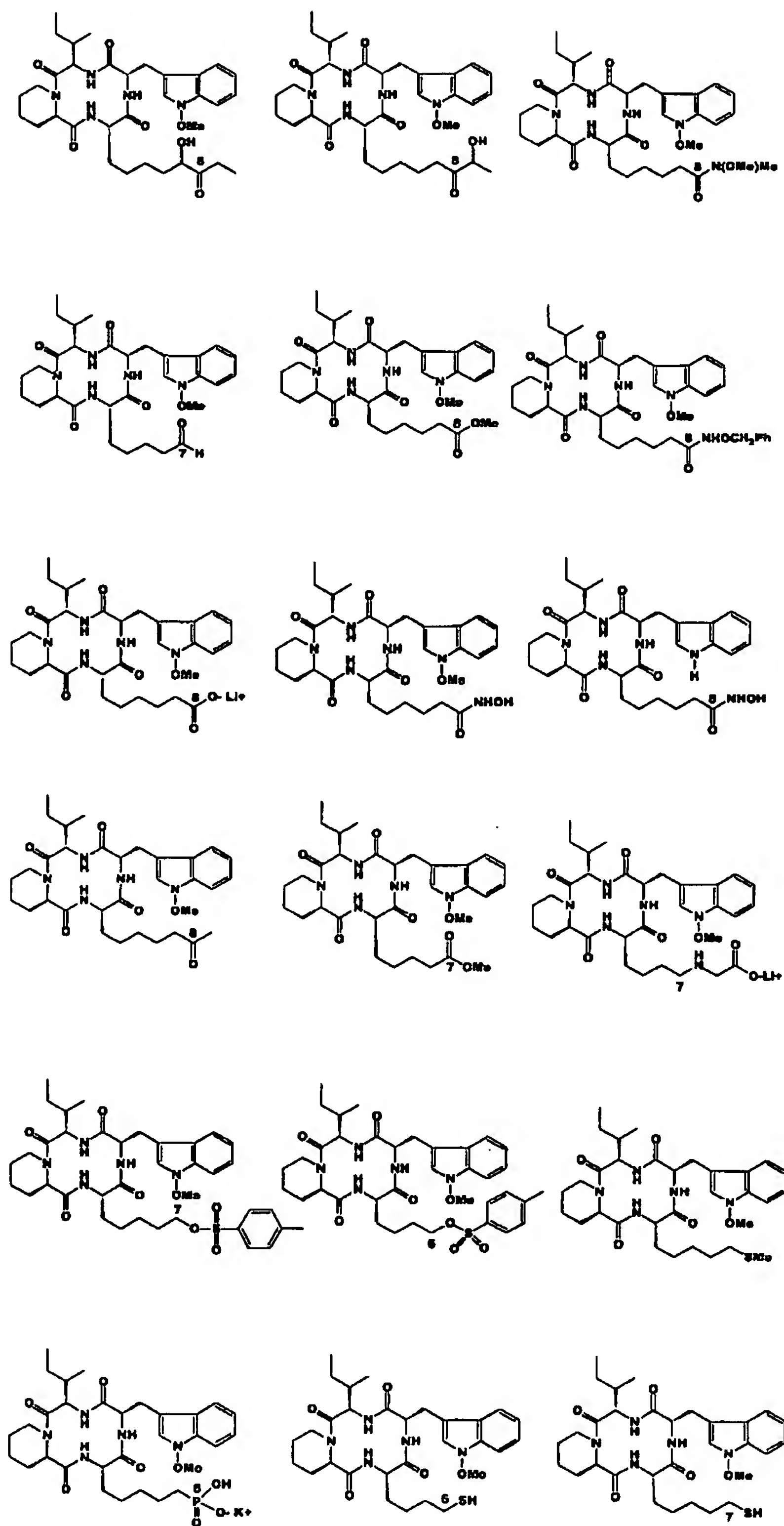


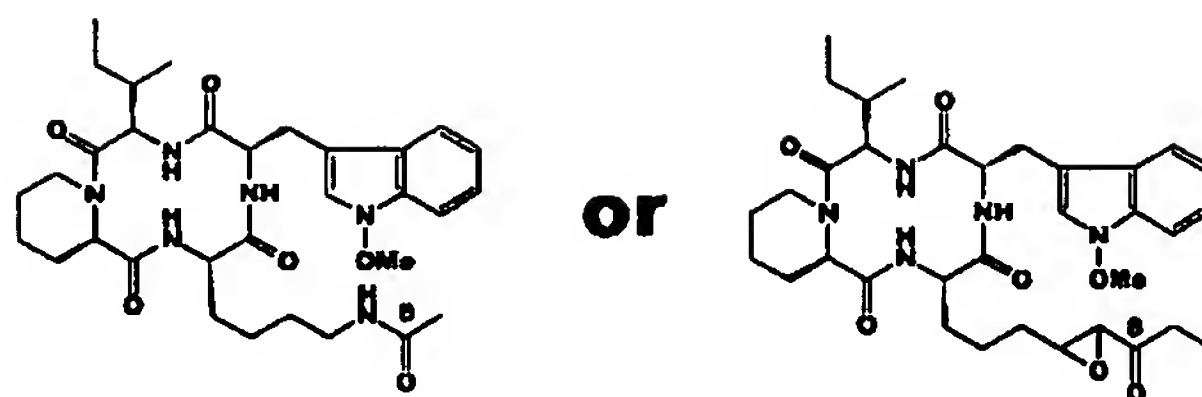
【0045】

さらに別の態様において本発明は、実施例21a、21b、24a、24b、26、27、28、29、30、32、37、39、43、44、46、51、56a、63、64または67の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0046】

【化8】



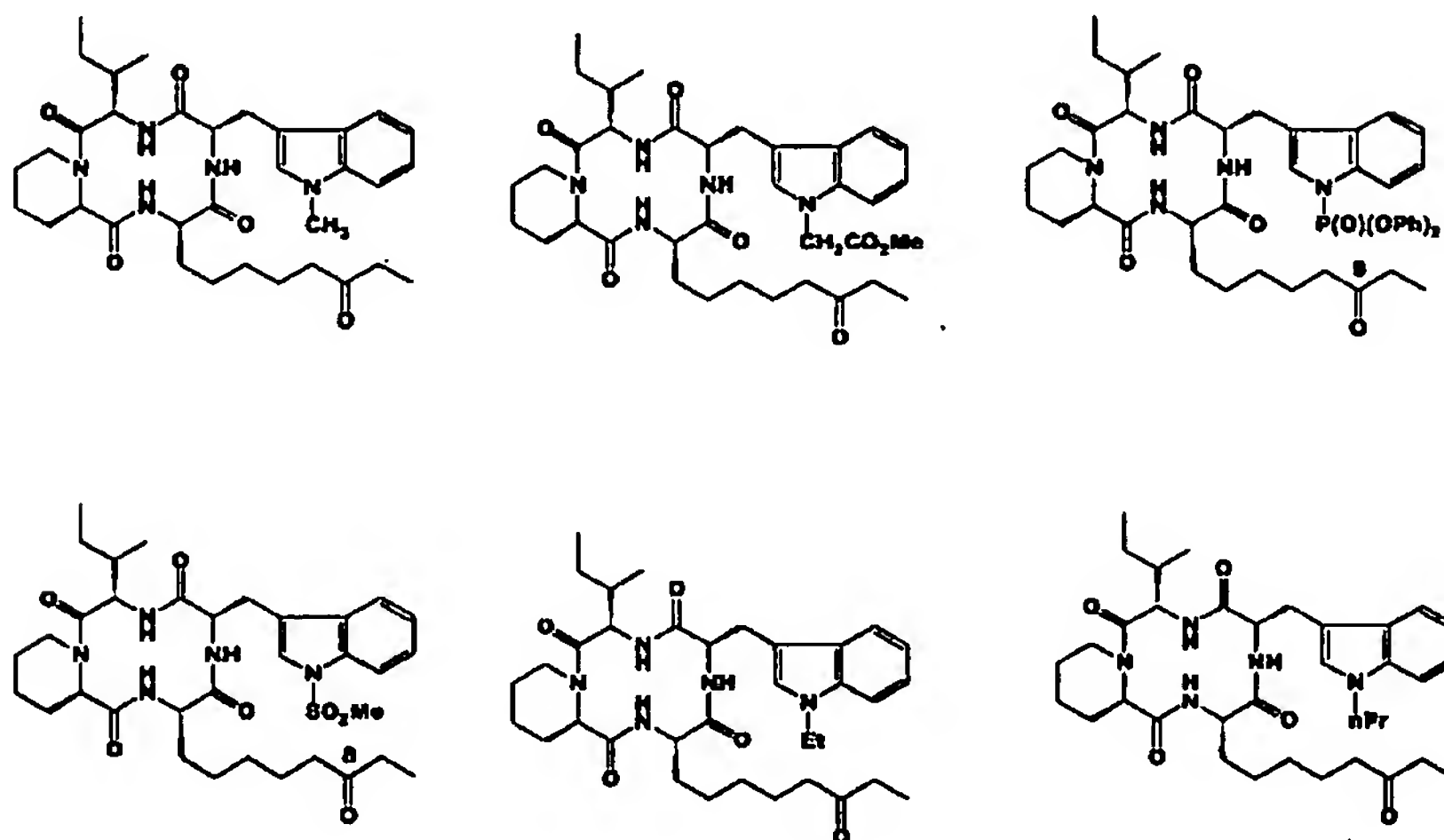


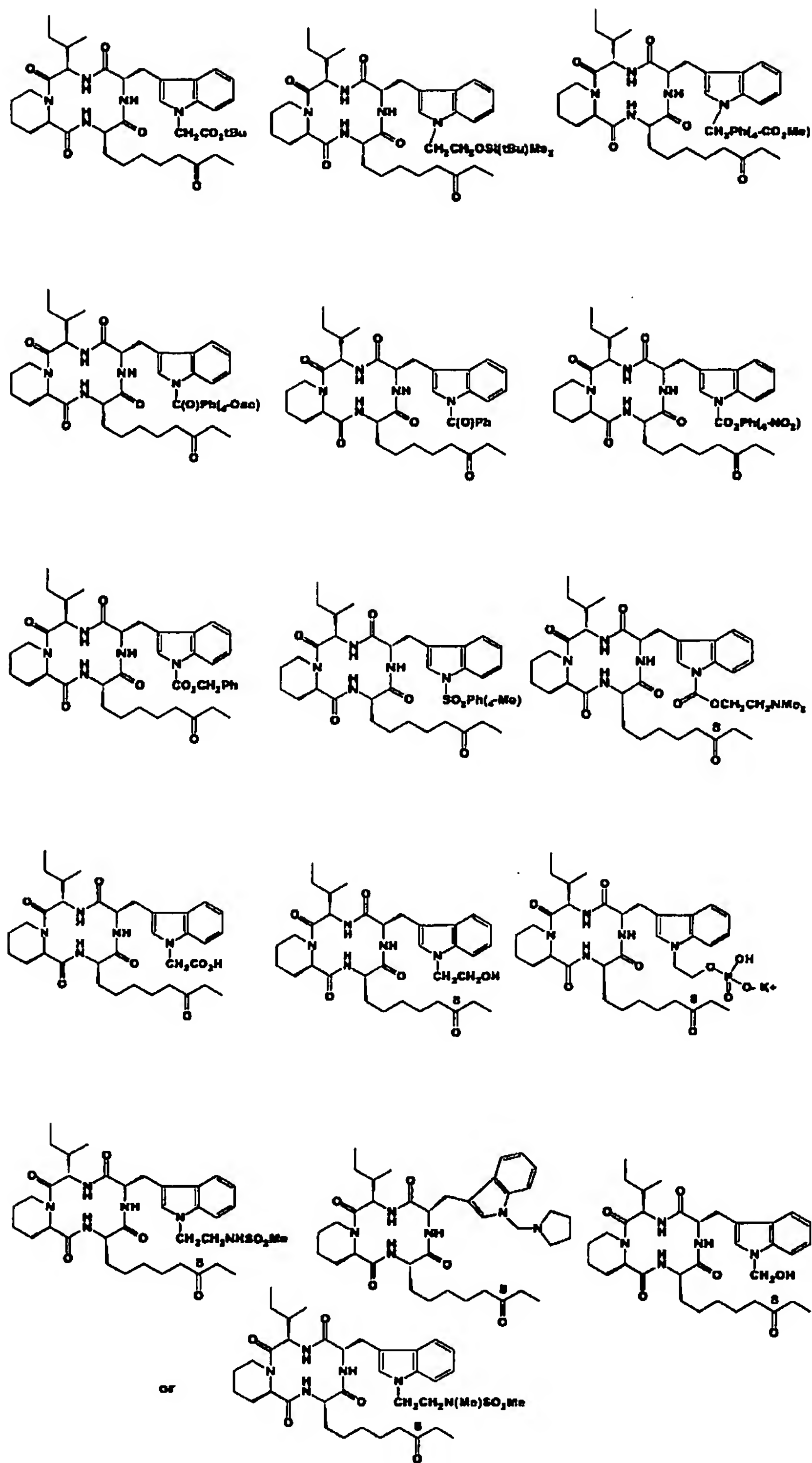
【0047】

さらに別の態様において本発明は、実施例69、70、72、73、74a、74b、74c、74d、74e、74f、74g、74h、74i、74j、75、79、91、93、97、98、129aまたは129bの化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0048】

【化9】





【0049】

さらに別の態様において本発明は、実施例132a、133、135、138、139a、139b、139c、139d、139e、139f、139g、

139h、139i、139j、140、141、142、144b、144d、144f、158、159、160、162aまたは162bの化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0050】

さらに別の態様において本発明は、実施例102、103、108aまたは108bの化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0051】

さらに別の態様において本発明は、実施例109または110の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0052】

さらに別の態様において本発明は、実施例168の化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0053】

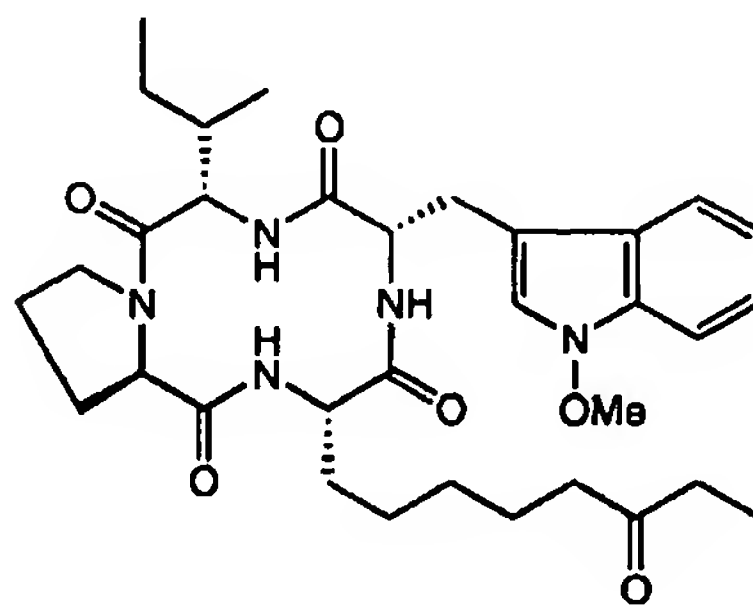
さらに別の態様において本発明は、実施例156、157a、157b、157cまたは157dの化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0054】

さらに別の態様において本発明は、下記化合物である式Iによって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0055】

【化10】

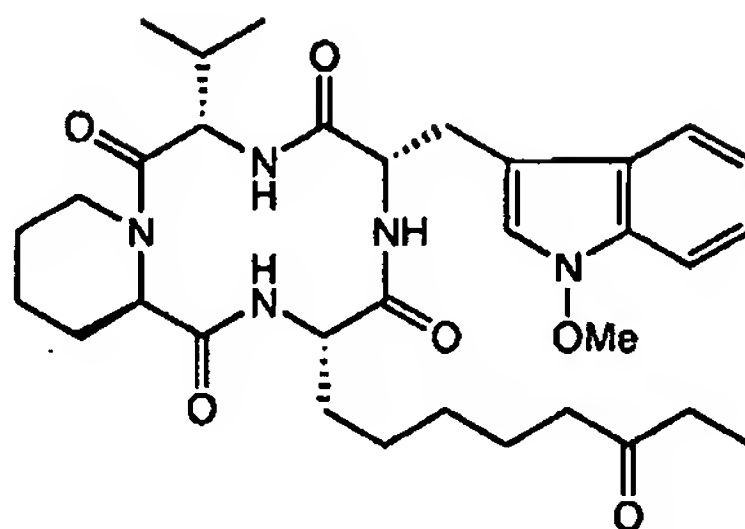


【0056】

さらに別の態様において本発明は、下記化合物である式 I によって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0057】

【化11】



【0058】

さらに別の態様において本発明は、実施例 153 または 154 の化合物である式 I によって表される新規な環状テトラペプチドを提供する。

【0059】

さらに別の態様において本発明は、原虫感染の治療方法であって、原虫感染を患う宿主に対して、治療上有効量のヒストンデアセチラーゼを阻害する本発明の新規化合物を投与する段階を有する方法を提供する。治療上有効量とは、原因となる原虫のヒストンデアセチラーゼ活性を阻害することで感染を抑制および克服するに足りる量である。本発明はさらに、原虫感染の予防方法であって、宿主に対して有効予防量のヒストンデアセチラーゼを阻害する本発明の新規化合物を投与する段階を有する方法を提供する。有効予防量とは、宿主の感染を阻害するに足りる量である。

【0060】

さらに別の態様において本発明は、原虫感染の治療または予防に有用な組成物であって、不活性担体および有効量の式 I の化合物を含む組成物を提供する。

【0061】

本明細書で使用される場合、「アルキル」ならびに例えばあるアルコキシ、アルカノイル、アルケニル、アルキニルなどの接頭辞「アルク」を有する他の基は、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する

。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどがある。「アルケニル」および「アルキニル」ならびに他の同様の用語には、1以上の不飽和C-C結合を有する炭素鎖が含まれる。

【0062】

「シクロアルキル」という用語はヘテロ原子を含まない炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の飽和炭素環、ならびに縮合環系などがある。そのような縮合環系には、ベンゾ縮合炭素環などの縮合環系を形成するベンゼン環などの部分または完全不飽和である環などがあり得る。シクロアルキルには、スピロ縮合環系などの縮合環が含まれる。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、デカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、インデニル、フルオレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどがある。同様に「シクロアルケニル」とは、ヘテロ原子を持たず、1以上の非芳香族C-C二重結合を有する炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の部分不飽和炭素環ならびにベンゾ縮合シクロアルケン類などがある。シクロアルケニルの例としては、シクロヘキセニル、インデニルなどがある。

【0063】

「ハロゲン」という用語には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子などがある。

【0064】

別段の断りがない限り、「複素環」という用語は、環の骨格を形成している原子団において1以上の原子が硫黄、酸素または窒素原子であるシクロアルキルおよびシクロアルケニルについて上記で記載のものなどの環系を意味する。そのような複素環には、飽和または部分不飽和の単環式または二環式化合物、ならびにベンゾまたはヘテロ芳香環縮合飽和複素環または部分不飽和複素環であって、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有するものなどがある。飽和複素環の例としては、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジ、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、テトラヒ

ドロチオフェン、オキサゾリジン、ピロリジンなどがあり、部分不飽和複素環の例としては、ジヒドロピラン、ジヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリダジンなどがある。ベンゾまたはヘテロ芳香環縮合複素環には、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾモルホリニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、2, 3-ジヒドロフロ(2, 3-b)ピリジルなどがある。

【0065】

「アリール」という用語は、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される0～5個のヘテロ原子を有する単環式および二環式の芳香族およびヘテロ芳香族環を含むものである。「アリール」という用語は、ベンゾ縮合シクロアルキル、ベンゾ縮合シクロアルケニルおよびベンゾ縮合複素環基も含まれるものである。「アリール」基の例としては、フェニル、ピロリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ナフチル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フロ(2, 3-B)ピリジル、2, 3-ジヒドロフロ(2, 3-b)ピリジル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾピラジニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、インダニル、インデニル、フルオレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなどがある。

【0066】

アロイルとは、アリールが上記で定義のものであるアリールカルボニルを意味する。

【0067】

O、S(O)_mおよびNから選択される0～2個の別のヘテロ原子を有する3～10員の環を形成するNR^cR^dまたはNR^gR^hの例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、チオモルホリン、モルホリン、ピペラジン、オクタヒドロインドール、テトラヒドロイソキノリンなどがある。

【0068】

「C₀」という用語は、炭素が存在しないことを意味する。従って、「C₀～C₅」は、ゼロないし5個の炭素が存在すること、すなわち5個、4個、3個、2個、1個またはゼロ個の炭素が存在することを意味する。

【0069】

「置換されていても良い」という用語は、置換および未置換の両方を含むものである。従って例えば、置換されていても良いアリールは、ペンタフルオロフェニルまたはフェニル環を表すことができるものと考えられる。

【0070】

本明細書に記載の化合物は1以上の不斉中心を有することから、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じる場合がある。本発明には、そのような全ての可能なジアステレオマーならびにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割エナンチオマー、全ての可能な幾何異性体、ならびにそれらの医薬的に許容される塩が含まれる。上記の式Iは、特定の位置での確定的な立体化学を明示せずを示してある。本発明には、式Iの全ての立体異性体が含まれる。さらに立体異性体の混合物ならびに個々の具体的な立体異性体も含まれる。そのような化合物を製造するのに使用される合成手順の途中で、あるいは当業者には公知のラセミ化手順またはエピマー化手順を行う際に、そのような手順の生成物は立体異性体の混合物である場合がある。

【0071】

「医薬的に許容される塩」という用語は、医薬的に許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その相当する塩は簡便には、無機塩基および有機塩基などの医薬的に許容される塩基から製造することができる。そのような無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二銅および第一銅）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二マンガンおよび第一マンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。医薬的に許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3

級アミン類、ならびに環状アミン類および天然および合成置換アミン類などの置換アミン類などがある。塩形成可能な医薬的に許容される他の有機無毒性塩基にはイオン交換樹脂などがある。例を挙げるとアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどがある。

【0072】

本発明の化合物が塩基性である場合、無機および有機酸などの医薬的に許容される無毒性酸から相当する塩を簡便に製造することができる。そのような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

【0073】

抗原虫化合物の標的としてのヒストンデアセチラーゼの阻害という考え方は、係属中である1999年4月22日出願の米国特許出願09/296834号および1996年9月20日出願の米国特許出願08/716978号に記載されている。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤となり得ることから原虫疾患の治療において有用であると考えられる公知の化合物には、トリコスタチンA、トラポキシニンAおよびB、HC-ートキシニン、クラミドシン、Cly-2、WF-3161、Tan-1746、アピシジンおよびそれらの類縁化合物などがある。トラポキシニンAはイタザキらの報告 (Itazaki et al., J. Antibiot. 43, 1524-1532 (1990)) に記載されており、HC-ートキシニンはリーシュらの報告 (Liesch et al., Te

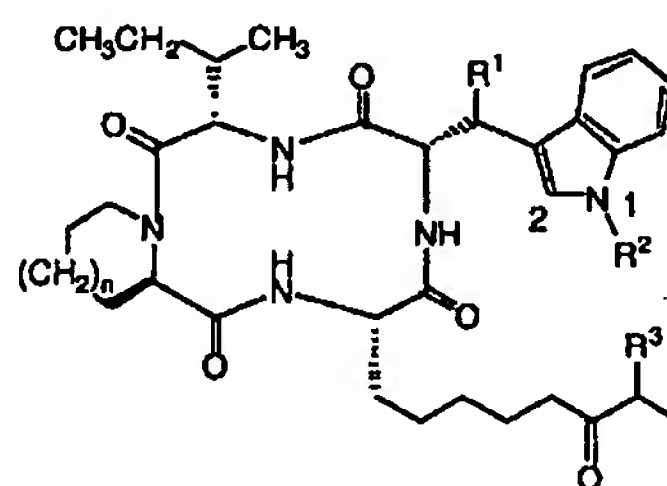
trahedron 38, 45-48 (1982)) に記載されており、クラミドシンはクロッセらの報告 (Closse et al., Helv. Chim. Acta 57, 533-545 (1974)) に記載されており、C l y - 2 はヒロタらの報告 (Hirota et al., Agri. Biol. Chem., 37, 955-56 (1973)) に記載されており、T a n - 1 7 6 は日本特許 7 1 9 6 6 8 6 号に記載されている。アピシジンにあるエチルケトン側鎖とは異なり、H C トキシシン、クラミドシン、トラボキシシン A およびトラボキシシン B には C 8 α -ケトエポキシド官能基がある。

【 0 0 7 4 】

本明細書で言及のアピシジンおよびその類縁体は、下記化学式によって表される。

【 0 0 7 5 】

【化 1 2】



アピシジン

【 0 0 7 6 】

例を挙げると以下のものがある。

【 0 0 7 7 】

【表 1】

化合物	n	R ¹	R ²	R ³
アピシジン I a	1	H	OMe	H
I b	0	H	OMe	H
I c	1	H	OMe	OH
I I A	1	=O	OMe	H
I I B	1	=O	H	H

【 0 0 7 8 】

これらの化合物は、係属中である 1 9 9 4 年 7 月 2 7 日出願の米国特許出願 0

8/281325号および1995年5月23日出願の米国特許08/447664号に記載されている。これらの化合物は、これら出願に開示のフザリウム株から製造される。

【0079】

本発明の化合物は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤であることが認められている。従ってその化合物は、ヒトおよび家禽を含む動物における原虫疾患の治療および予防において有用なものとなり得る。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を用いることができる原虫疾患の例としては、その個々の原因病原虫とともに挙げると、1) アメーバ症 (*Entamoeba histolytica*などの双核アメーバ類) ; 2) ジアルジア症 (*Giardia lamblia*) ; 3) マラリア (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*および*P. ovale*などのマラリア原虫) ; 4) リーシュマニア症 (*L. donovani*, *L. tropica*, *L. mexicana*および*L. braziliensis*などのリーシュマニア類) ; 5) トリパノソーマ症およびシャーガス病 (*T. brucei*, *T. theileri*, *T. rhodesiense*, *T. gambiense*, *T. evansi*, *T. equiperdum*, *T. equinum*, *T. congolense*, *T. vivax*および*T. cruzi*などのトリパノソーマ類) ; トキソプラズマ症 (*Toxoplasma gondii*) ; 7) ネオスポラ病 (*Neospora caninum*) ; 8) パベシア症 (パベシア類) ; 9) クリプトスポリジウム症 (クリプトスポリジウム類) ; 10) 赤痢 (大腸バランチジウム) ; 11) 膣炎 (*T. vaginitis*および*T. foetus*などのトリコモナス類) ; 12) コクシジウム症 (*E. tenella*, *E. necatrix*, *E. acervulina*, *E. maxima*および*E. brunetti*, *E. mitis*, *E. bovis*, *E. melagranatis*などのエイメリア類およびイソスポラ類) ; 13) 腸肝炎 (*Histomonas gallinarum*) ; 14) アナプラズマ類、ベスノイチア類、ロイコシトゾーン類、微孢子虫類、肉孢子虫類、タイレリア類およびニューモシスチスーカリニによって生じる感染などがある。

【0080】

本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物および組成物は好ましくは、アピコンプレキサン (Apicomplexans) 亜門の原虫によって生じる原虫感染の治療または予防において使用される。より好ましくはその化合物および組成物は、i) ヒトおよび動物におけるマラリア、トキソプラズマ症、クリプトスポリジウム

症およびトリパノソーマ症の治療または予防において、ならびに i i) コクシジウム感染の治療またはそのような感染の発生予防を目的とした特に家禽におけるコクシジウム症の管理において使用される。

【0081】

家禽におけるコクシジウム症の予防の場合などで、本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物および組成物を慢性投与する場合、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は好ましくは、宿主のヒストンデアセチラーゼより原虫のヒストンデアセチラーゼに対して選択的である。そのような選択的阻害剤は、長期間にわたる宿主へのヒストンデアセチラーゼ阻害の有害効果を低減するものと考えられる。

【0082】

本発明における有効予防量のヒストンデアセチラーゼ阻害剤の投与によるヒトおよび動物での原虫感染発生の予防方法の具体例を2例挙げると、1) 流行地でのマラリア原虫（マラリア）感染の予防、ならびに2) 家禽におけるコクシジウム病の予防がある。ヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物は簡便には、飼料または飲料水中で連続的に投与することができるか、あるいは経口投与もしくは非経口投与によって定期的に投与することができる。

【0083】

マラリアは世界の死亡原因の第1位である。この疾患は、特有の地域において蚊によって伝染し、その感染は非常に急速に生命を脅かすまで進行する場合がある。従って、マラリアを媒介する蚊が日常的に生息する地域での居住者または来訪者は、感染予防のために予防薬の投与を受ける。従って本発明の1実施態様によれば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を経口または非経口的に、好ましくはそれぞれ約0.01mg/kg～約100mg/kgの用量範囲で1日1回以上投与する。その化合物は、患者または動物が寄生虫感染を起こす危険性のある期間全体にわたって投与することができる。

【0084】

コクシジウム症は、ヒトおよび動物において起こり得る疾患であり、いくつかのコクシジウム類によって引き起こされる。経済的に最も重要なコクシジウム症は家禽の疾患である。家禽でのコクシジウム症は、エイメリア属の寄生原虫によ

って生じる。この疾患は、汚染便を介して鳥の集団全体に非常に急速に蔓延し得る。この寄生虫は腸組織を破壊し、腸内壁に損傷を与えることで、栄養吸収を阻害する。鶏舎でのコクシジウム症の大発生は、養鶏業者には極めて重大な経済的損失を与え得ることから、家禽の飼料に予防的に抗コクシジウム薬を用いることが標準的な習慣となっている。そこで本発明の別の実施態様によれば、家禽の一生またはそのある一部期間にわたり、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を飼料または飲料水に入れて、飼料または飲料水中約0.1 ppm～約500 ppmの範囲の用量で投与する。

【0085】

ヒトまたは動物で定着した寄生虫感染の治療を行うには、感染が疑われ、または感染と診断された時に、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を簡便に経口または非経口投与する。治療期間は具体的な寄生虫疾患およびその感染の重度によって変動する。一般に治療は、寄生虫が有効に根絶される、ないしは疾患の症状が解消するまで継続する。治療上有効量のヒストンデアセチラーゼ阻害剤を投与することで原虫感染を治療する本発明の方法の具体例を2例挙げると、1) 動物またはヒトでの*Cryptosporidium parvum*感染の治療および2) ヒトでの急性熱帯熱マラリアの治療がある。

【0086】

*Cryptosporidium parvum*は、感染し、ヒトおよび動物の腸管の内壁を構成する細胞を破壊する寄生原虫である。その感染は極めて急速に定着し、患者に対して急性の症状を起こさせる。ヒトの場合、患者は5～7日間にわたって重度の赤痢を起こす。免疫力の低下した患者では、*C. parvum*感染は持続する場合があります、生命を脅かす場合がある。動物の場合*C. parvum*感染は、若齢の乳牛における死因の第1位である。*C. parvum*感染は、症状および便サンプル検査によって容易に診断することができる。疾患が疑われ、ないしは診断された場合、本発明の方法によるヒストンデアセチラーゼ阻害剤投与を開始することができる。用量は好ましくは、約0.01 mg/kg～約500 mg/kgの範囲とする。ヒストンデアセチラーゼは、感染が消失するまで1日1回以上経口または非経口投与する。投与期間は代表的には、約1～3週間の範囲である。

【0087】

熱帯熱マラリア原虫は、ヒトにおいて急性で生命を脅かすマラリア感染を引き起こす。治療せずに放置すると、感染によって患者が死亡するケースが多い。マラリア感染は、症状および患者の血液サンプル検査によって容易に診断することができる。診断後に治療を開始することになると考えられる。本発明の1実施態様によれば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を、感染が消失するまで1日1回以上経口または非経口投与する。用量は好ましくは、約0.01mg/kg～約200mg/kgの範囲とする。

【0088】

本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害性組成物は、他の公知の抗原虫薬の場合に用いられる方法と同様にして、治療を必要とする宿主に投与することができる。例えばその組成物は、非経口、経口、局所または直腸投与することができる。投与される用量は、使用される特定の化合物、関与する感染原生物、特定の宿主、疾患の重度、宿主の身体状態および選択される投与経路によって変動する。適切な用量は当業者であれば容易に決定することができる。ヒトおよび動物での原虫疾患の治療の場合、用量は好ましくは約0.01mg/kg～約500mg/kgの範囲である。ヒトおよび動物での予防用途の場合、用量は好ましくは約0.01mg/kg～約100mg/kgの範囲である。特に家禽での抗コクシジウム薬としての使用の場合、化合物は好ましくは動物の飼料または飲料水に入れて投与する。用量は好ましくは約0.1ppmから約500ppmの範囲とする。

【0089】

1態様において本発明の組成物は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤および不活性担体を含有する。この組成物には、ヒトおよび動物用の医薬組成物ならびに家禽でのコクシジウム症抑制のための飼料組成物などがある。

【0090】

本発明の医薬組成物は、有効成分としてのヒストンデアセチラーゼ阻害剤、医薬的に許容される担体および適宜に他の治療成分もしくは補助剤を含むものである。その組成物には、経口、直腸、局所および非経口（皮下、筋肉および静脈な

ど)に好適な組成物などがある。ただし、ある特定の場合に最も適した経路は、特定の宿主、ならびに有効成分を投与する状態の性質および重度によって決まる。その医薬組成物は簡易に単位製剤で提供され、製薬業界で公知のいずれかの方法によって調製することができる。

【0091】

実際には本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、従来の医薬配合法に従って、医薬担体との直接混合で有効成分として組み合わせることができる。担体は、例えば経口または非経口（静脈投与など）などの投与に望ましい剤型に応じて、多様な形態を取ることができる。そこで本発明の医薬組成物は、カプセル、カシエ剤または錠剤などのそれぞれが所定量の有効成分を含む経口投与に好適な個別単位として提供することができる。さらにこの組成物は、粉剤、粒剤、液剤、水系液中の懸濁液、非水系液体、水中油系乳濁液または油中水系液体乳濁液として提供することができる。上記の通常の製剤以外に、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、徐放手段および／または投与器具によって投与することもできる。組成物は、いずれかの製薬方法によって調製することができる。一般にそのような方法には、1以上の必要な成分を構成する担体と有効成分とを混合する段階がある。通常その組成物は、液体担体または微粉碎固体担体あるいはその両方と有効成分とを均一かつ十分に混和することで調製される。生成物は簡易に、所望の形に成形することができる。

【0092】

経口製剤用組成物の製造では、簡便な医薬用媒体を用いることができる。例えば、水、グリコール類、オイル類、アルコール類、香味剤、保存剤、着色剤などを用いて、懸濁液、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤を形成することができる。一方、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いて、粉剤、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤を形成することができる。投与が容易であることから、固体医薬用担体を用いる錠剤およびカプセルが好ましい経口投与単位である。適宜に、錠剤を標準的な水系法または非水系法によってコーティングすることができる。

【0093】

本発明の組成物を含む錠剤は、適宜に1以上の補助成分または補助剤とともに圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠は、好適な機械で、適宜に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合した粉末または顆粒などの自由に流動する形態での有効成分を圧縮することで製造することができる。成形錠は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することで製造することができる。各錠剤には好ましくは、有効成分を約1mg～約500mg含有させ、各カプセルまたはカプセルには有効成分約1mg～約500mgを含有させる。

【0094】

非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、活性化合物の水中の溶液または懸濁液として製造することができる。好適な界面活性剤には、例えばヒドロキシプロピルセルロースなどがあり得る。分散液も、グリセリン、液体ポリエチレングリコール類およびそれらのオイル中混合物中で製造することができる。さらに、保存剤を含有させて、微生物の有害な増殖を防止することができる。

【0095】

注射用に好適な本発明の医薬組成物には、無菌の水系液剤または分散液などがある。さらにその組成物は、そのような無菌水系液剤または分散液の即時調製用の無菌粉剤の形態とすることができる。いずれの場合も、最終的な注射剤型は無菌でなければならず、容易に注射可能となるだけの効果的な流動性を有していなければならない。当該医薬組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならないことから、好ましくは細菌および真菌などの微生物の汚染作用を受けないように保存しなければならない。担体は、例えば水、エタノール、多価アルコール（例：グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒体であることができる。

【0096】

本発明の医薬組成物は、例えばエアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散粉剤などの局所的使用に好適な形態とすることができる。さらにその組成物は経皮性器具での使用に好適な形態とすることができる。これらの製剤は、従来の処

理方法によって、本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害性化合物を用いて製造することができる。例として、約5重量%～約10重量%の化合物とともに、親水性材料および水を混合することでクリームまたは軟膏の製造を行って、所望の粘度を有するクリームまたは軟膏を製造する。

【0097】

本発明の医薬組成物は、上記担体が固体である直腸投与に好適な形態とすることができる。混合物は単位用量坐剤を形成していることが好ましい。好適な担体には、カカオバターおよび当業界で通常使用される他の材料などがある。坐剤は簡易に、最初に軟化もしくは溶融担体と組成物とを混合し、次に冷却および鋳型成形によって形成することができる。

【0098】

上記の担体成分以外に、上記の医薬製剤には適宜に、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、保存剤（酸化防止剤など）などの1以上の別の担体成分を含有させることができる。さらに、他の補助剤を含有させて、製剤を所期の被投与者の血液と等張とすることができる。

【0099】

上記のように、家禽でのコクシジウム症を管理するため、本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤を飼料組成物の成分として投与することができる。家禽飼料には好ましくは、約1ppm～約1000ppm、より好ましくは約10ppm～約150ppmの本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含有させる。至適レベルは、関与するエイメリアの種類によって変動し、当業者であれば容易に決定することができる。本発明のヒストンデアセチラーゼ阻害剤を、飼料の約0.01重量%～約0.1重量%の量で家禽飼料に加えることが好ましい。本発明の組成物は、鶏球虫関連の病気の抑制において特に有用である。腸在種の同様の抑制に好ましい濃度は、飼料の約0.01重量%～約0.1重量%である。約0.01重量%～約0.1重量%の量は、糞便性コクシジウム症および腸性コクシジウム症の両方の病原効果を軽減する上で有利である。

【0100】

本発明の組成物を組み込んだ家禽飼料の製造においては、ヒストンデアセチラ

一ゼ阻害剤は簡易に、例えば i) 家禽飼料と微粉とを機械的に混和したり、あるいは i i) 最初に中間製剤と混和し（プレミックスを製造するため）、次に他の家禽飼料成分と混合することで分散させることができる。代表的な家禽飼料成分には、骨粉、炭酸カルシウムおよびビタミン類などの無機補給剤とともに使用される糖蜜、発酵残滓、コーンミール、カラス麦粉および押カラス麦、小麦ふすまおよび二級品、アルファルファ、クローバーおよび肉粉などがある。

【0101】

式 I によって示される化合物を含む組成物は、粉末または液体濃縮剤の形で製造することができる。標準的な動物製剤の実務によると、乳糖またはショ糖などの従来の水溶性賦形剤を粉剤に組み込んで、その物理的性質を改善することができる。本発明の粉末組成物に約 50 重量%～約 100 重量%、より好ましくは約 60 重量%～約 80 重量%の当該化合物を含有させることが好ましい。その粉剤は、例えば中間プレミックスによって動物飼料に加えることができるか、あるいは希釈によって動物飲料水に加えることができる。

【0102】

本発明の液体濃縮剤は好適には水溶性化合物の配合剤を含有し、さらに獣医学的に許容される水混和性溶媒を含有させることができる。例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンまたはグリセリンホルムアル（glycerol formal）などの溶媒を、30 体積%以下のエタノールと混合することができる。本発明の液体濃縮剤は約 50 重量%～約 100 重量%、より好ましくは約 60 重量%～約 80 重量%の当該化合物を含有することが好ましい。液体濃縮剤は、動物、特に家禽の飲料水に加えて投与することができる。

【0103】

以下、本発明をさらに詳細に説明するために実施例を示すが、これらはいかなる形でも特許請求の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

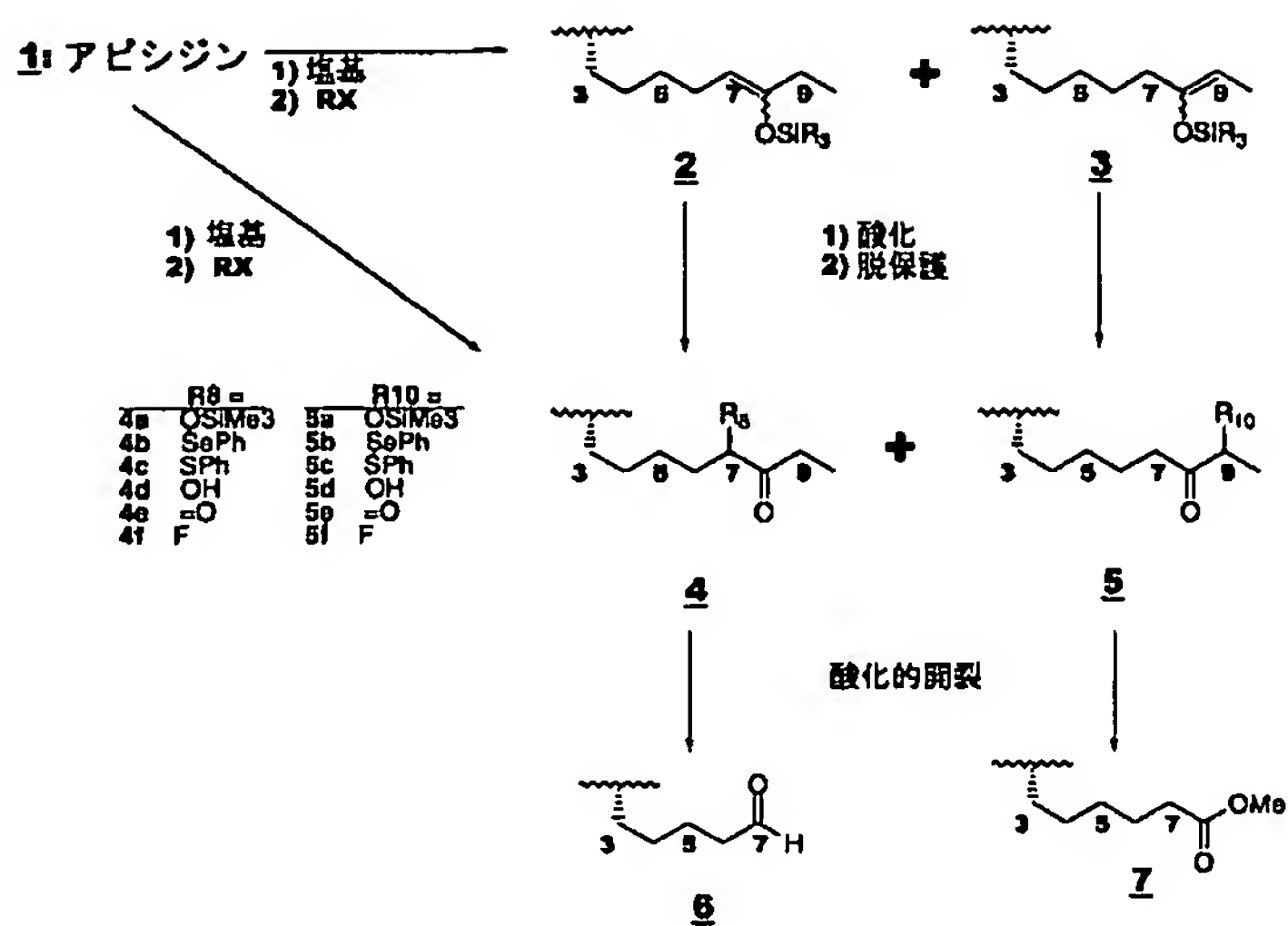
【0104】

側鎖修飾アピシジン類縁体の製造

以下の図式 I について言及すると、アピシジンを α -置換類縁化合物 4 および 5 に変換することができる。

【0105】
【化13】

図式 I



【0106】

最初に、 $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ 、 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ などの（これらに限定されるものではない）などの適切なアミン塩基で $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ の温度範囲にてアピシジンをエノール化して、エノレートを形成する。アミン塩基は好ましくは $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ である。本反応に適切な溶媒には、 Et_2O 、ジオキサン、テトラヒドロフラン（THF）、ジメトキシエタンなどがあるが、これらに限定されるものではない。溶媒は好ましくはTHFである。エノレートを、 MeI 、 EtI 、臭化アリル、臭化ベンジル、 PhSeCl 、 PhSCl 、 PhSSPh 、 $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ 、 $(\text{CF}_2\text{SO}_2)_2\text{O}$ 、 Et_3SiCl 、 $\text{tBu}(\text{Me})_2\text{SiCl}$ 、 $(\text{nPr})_3\text{SiCl}$ 、 Me_3SiCl 、 $\text{Ph}(\text{Me})_2\text{SiCl}$ などの（これらに限定されるものではない）適切な求電子剤RXと反応させて、シリルエノールエーテルを形成する。求電子剤は好ましくは Me_3SiCl である。

【0107】

そのように製造したシリルエノールエーテルを、 H_2O_2 、 tBuOOH 、M

e_3SiOOH 、 AcOOH 、ジメチルジオキシランなど、あるいはMCPBA（メタクロロ過安息香酸）などの（これらに限定されるものではない）酸化剤で、 $-78^\circ\text{C}\sim\text{RT}$ （室温）の温度、好ましくは $0^\circ\text{C}\sim\text{RT}$ の温度で処理することで、相当する α -シリルオキシケトン化合物4a/5aを製造する。次に、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 MeOH 、 EtOH 、 $i\text{PrOH}$ 、THF、 Et_2O およびジオキサンなどの（これらに限定されるものではない）プロトン性または非プロトン性溶媒中、 $0^\circ\text{C}\sim 50^\circ\text{C}$ の温度で、 HCl 、 H_2SO_4 、 HBF_4 、酢酸、PPTS（p-トルエンスルホン酸ピリジニウム）、TsOH（p-トルエンスルホンヒドロキッド）、HF、HF・ピリジンまたは $n\text{Bu}_4\text{NF}$ など（これらに限定されるものでない）の各種酸またはフッ素源を用いてシリル保護基を脱離させて、 α -ヒドロキシケトン化合物4d/5dを形成する。

【0108】

α -ヒドロキシケトン化合物4d/5dは所望に応じて、分離することができるか、あるいはそれ以上分離を行わずに使用することができる。化合物4d/5dは、スウェルン酸化、デスマーチン酸化、PCC（クロロクロム酸ピリジニウム）、PDC（ジクロム酸ピリジニウム、モファット酸化など、あるいは最も好ましくはトルエン、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 など（これらに限定されるものではない）の溶媒中、 -78°C から室温の範囲の温度でのTPAP/NMO（過ルテニウム（VII）酸テトラプロピルアンモニウム/4-メチルモルホリンN-オキサイド）など（これらに限定されるものではない）の処理によって、相当するジケトンである化合物4e/5eに酸化することができる。

【0109】

α -ヒドロキシケトン化合物4d/5dは、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、ベンゼン、トルエンなどの溶媒中、 -78°C から室温の温度で $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{I}_2$ 、 $\text{PH}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$ 、DAST（三フッ化ジエチルアミノ硫黄）、三フッ化モルホリニル硫黄などで処理することで、4f/5fなどの相当する α -ハロケトン化合物に変換することができる。

【0110】

α -ヒドロキシケトン化合物 4 d / 5 d は、 NaIO_4 、 HIO_4 、アルドリッチ・ケミカル社 (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin) から入手可能なアンバーライト (Amberlite (登録商標) IRA-904 イオン交換樹脂、 NaIO_4 、 KIO_4 および nBu_4NIO_4 、あるいは最も好ましくは $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ などの (これらに限定されるものではない) 酸化剤で処理して、酸化的開裂反応によって C7-アルデヒド化合物 6 および C8-メチルエステル化合物 7 を得ることができる。この酸化的開裂反応は、水、 EtOH 、 iPrOH (イソプロパノール)、 tBuOH (tert-ブタノール)、アセトン、エーテル、THF、ベンゼン、トルエン、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、あるいは最も好ましくは MeOH などの各種溶媒または溶媒混合物中で行うことができる。一般にこの酸化的開裂反応は、約 -78°C ~ 約 80°C の温度で行う。 MeOH を用いる場合、反応は -20°C から室温で行うべきである。この酸化的開裂反応は、 NaHCO_3 、 Et_3N 、 $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ 、ルチジン、あるいは最も好ましくはピリジンなどの (これらに限定されるものではない) 塩基を加えることで改善することができる。この酸化的開裂反応は、約 5 分 ~ 約 24 時間で完結する。

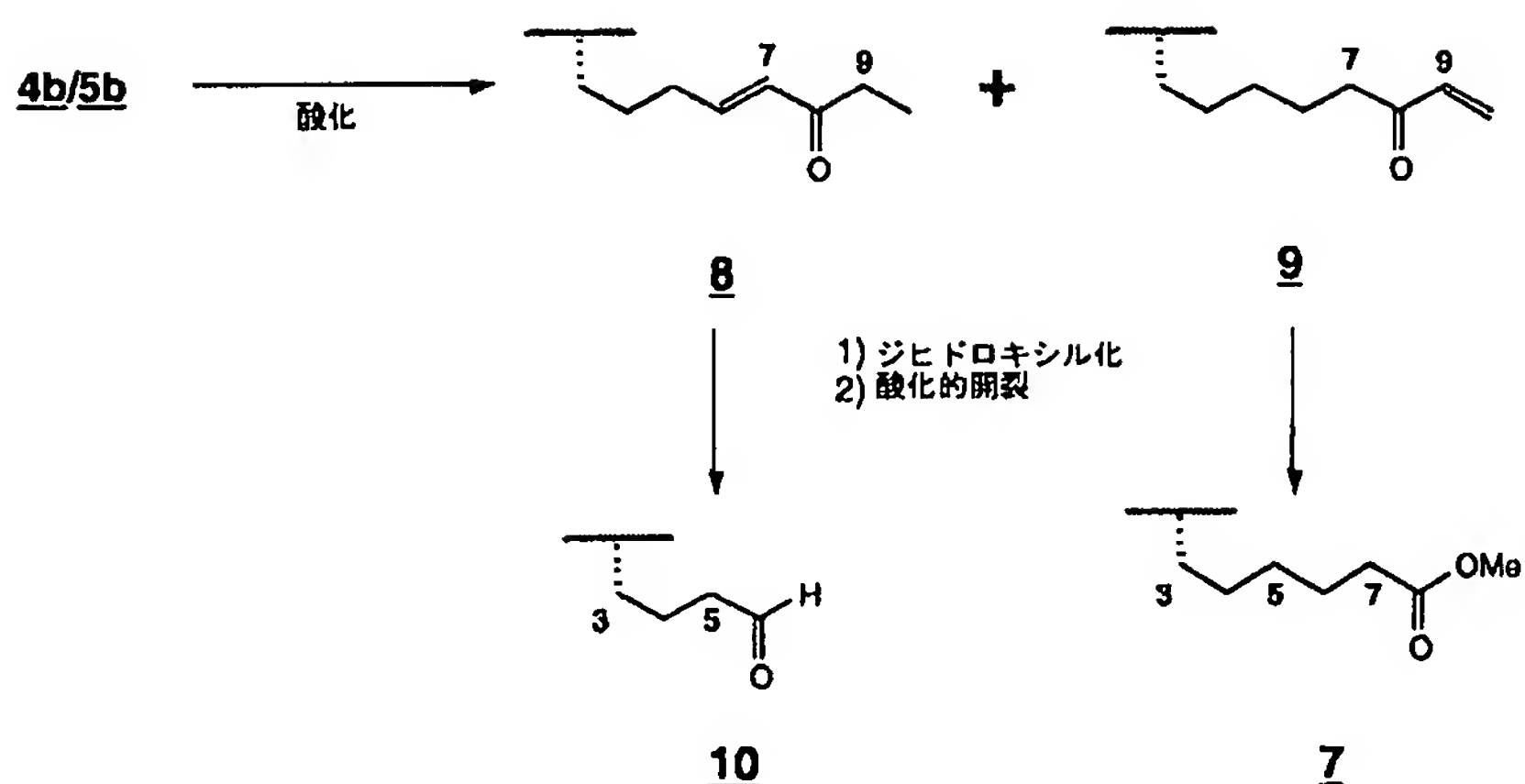
【0111】

以下の図式 I I について説明すると、アピシジンの類縁体であるフェニスルフィド化合物 4 c / 5 c またはフェニルセレニド化合物 4 b / 5 b を、トルエン、 CHCl_3 、 MeOH 、水または最も好ましくは CH_2Cl_2 などの (これらに限定されるものではない) 溶媒または溶媒混合物中、 -20°C ~ 50°C の範囲の温度で、オキソソ、MCPBA、 tBuOOH 、 AcOOH 、 NaIO_4 、ジメチルジオキシランなど、あるいは最も好ましくは H_2O_2 など (これらに限定されるものではない) の試薬を用いて酸化して、相当するスルホキサイドまたはセレノキサイド化合物 (不図示) とする。

【0112】

【化14】

図式 11



【0113】

図式11には原料化合物として化合物4b/5bのみを示してあるが、同じ図式は原料化合物として4c/5cを用いる場合にもそのまま適用される。スルホキサイドおよびセレノキサイドは、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 MeOH または最も好ましくはトルエン（これらに限定されるものではない）などの溶媒中、 $\text{RT} \sim 110^\circ\text{C}$ の範囲の温度で熱的に脱離して、相当するエノン化合物8および9を生成する。

【0114】

エノン化合物8および9は、トルエン、 CHCl_3 、 MeOH または最も好ましくは CH_2Cl_2 など（これらに限定されるものではない）の溶媒または溶媒混合物中、 $-20^\circ\text{C} \sim \text{RT}$ の範囲の温度で、ジメチルジオキシラン、 H_2O_2 、 $t\text{BuOOH}$ 、 AcOOH などの（これらに限定されるものではない）適切なエポキシ化剤でエポキシ化することができる（不図示）。

【0115】

エノン化合物8および9はまた、当業者には公知の条件下で OsO_4 によってジヒドロキシ化して、相当するジオールを形成することもできる。四酸化オスミウムは、モルホリンN-オキサイド、トリエチルアミンN-オキサイド、過酸化水素、 $t\text{ert}$ -ブチルヒドロペルオキシドなどの（これらに限定されるものではない）酸化剤存在下、化学量論量であるいは触媒量で使用する事ができる。ジヒドロキシ化反応は、各種の溶媒または溶媒混合物中で行う。その溶媒には、

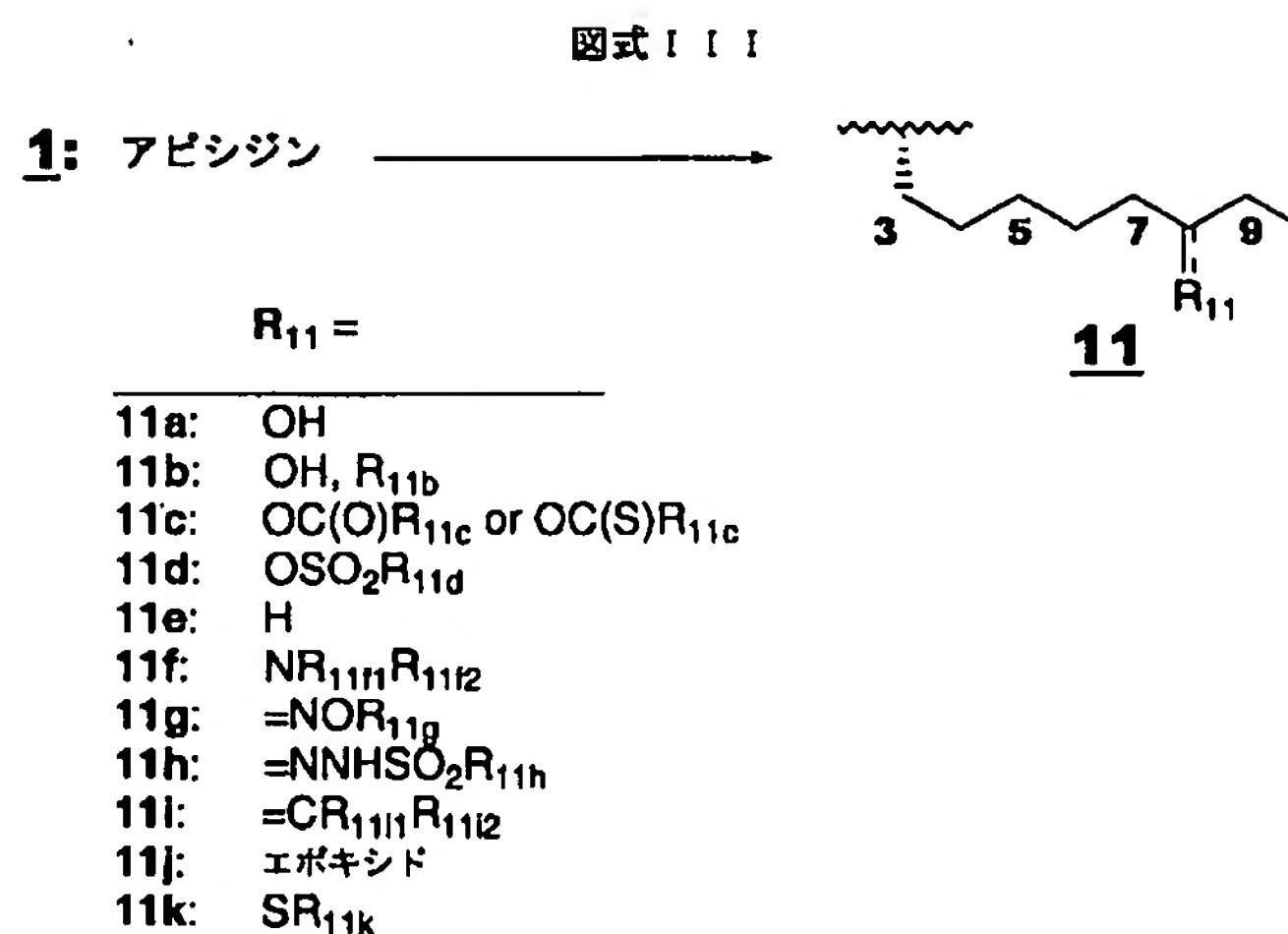
水、MeOH、EtOH、tert-ブタノール、エーテル、THF、ベンゼン、ピリジン、アセトンなどのプロトン性および非プロトン性の両方の溶媒が含まれる。ジヒドロキシ化反応は -78°C ～ 80°C の温度で行われ、5分～24時間で完結する。そうして得られるジオール生成物について、化合物6および7について前述した方法に従って酸化的開裂を行って、それぞれ化合物8および9からのC6-アルデヒド化合物10およびC8メチルエステル化合物を得ることができる。

【0116】

以下の図式IIIについて説明すると、アピシジンのC8-ケトン基を類縁体合成の開始点とすることができる。

【0117】

【化15】



【0118】

R_{11b} 、 R_{11c} 、 R_{11d} 、 R_{11f1} 、 R_{11f2} 、 R_{11g} 、 R_{11h} 、 R_{11i1} 、 R_{11i2} および R_{11k} は独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0119】

図式IIIによると、側鎖C8-ケトン基を、 LiBH_4 、 LiAlH_4 、DIBAL-H (水素化ジイソブチルアルミニウム)、アルドリッチ・ケミカル社 (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin) から市販のK-セレクト

リド（登録商標；K-Selectride：水素化ホウ素カリウムトリ s e c ーブチル）、アルドリッチから市販のL-セレクトリド（登録商標；水素化ホウ素リチウムトリ s e c ーブチル）、アルドリッチから市販のアルピノーボラン（登録商標；Alpine-Borane：B-イソピノカンフェイル-9-ボラビシクロ [3. 3. 1] -ノナン）など、あるいは最も好ましくは NaBH_4 など（これらに限定されるものではない）の当業者には公知の試薬を用いて還元して、C8アルコール化合物11aを得ることができる。これらの還元反応は、THF、エーテル、ジメチルエーテル、ジオキサン、EtOH、 CH_2Cl_2 、EtOAc、 CHCl_3 、ベンゼン、トルエンまたは最も好ましくはMeOHなど（これらに限定されるものではない）のプロトン性または非プロトン性溶媒中、 $-78^\circ\text{C}\sim\text{RT}$ の温度で行うことができる。

【0120】

アピシジンの側鎖C8-ケトン基は、 RMgBr 、 RMgCl 、 RMgI 、 RLi 、 R_2CuLi 、 RCeCl_2Li などで処理して、置換アルコール化合物11bを形成することもできる。これらの RLi 、 RLiX または RMgX 型反応物においてRは、アルキル基またはアリール基であり、それらのアルキル基およびアリール基は置換されていても良い。これらの置換反応は、 Et_2O 、ジオキサン、HMPA（ヘキサメチルホスホルアミド）、DMSO、NMP（1-メチル-2-ピロリジノン）、ジメトキシエタンなどまたは最も好ましくはTHFなど（これらに限定されるものではない）の溶媒または溶媒混合物中、 $-78^\circ\text{C}\sim\text{RT}$ の温度で行うことができ、5分～12時間で完結する。

【0121】

上記のように形成されるC8-アルコール化合物11aは、公知のアルコールのアシル化、スルホニル化およびアルキル化方法を用いてアルキル化、アシル化またはスルホニル化することで、アピシジン誘導体化合物11cまたは11dを得ることができる。そこでアシル化は、当業者には公知の一般的手順に従って、酸無水物、酸塩化物、クロロギ酸エステル類、カルバモイルクロライド類、 ClC(S)OPh (F_5)、チオカルボニルジイミダゾール、イソシアネート類などの試薬およびアミン塩基を用いて行うことができる。スルホニル化は、スルホ

ニルクロライド類または無水スルホン酸類を用いて行うことができる。アルキル化は、ハロゲン化アルキル類またはトリクロロアセトイミデート類を用いて行うことができる。これらに反応に好適な溶媒には、ベンゼン、トルエン、 CHCl_3 、 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ などまたは最も好ましくは CH_2Cl_2 などがあり、 $-40^\circ\text{C}\sim 80^\circ\text{C}$ の温度で行うことができる。

【0122】

化合物11aのC8位の水酸基は、バージェス (Burgess) 試薬、マーチン (Martin) のスルフラン試薬を用いて、あるいは化合物11dを塩基で処理することで脱離させて、C6, C7-およびC7, C8-オレフィン異性体の混合物を形成することができる。好適な塩基には、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、トルエン、ベンゼン、 MeOH 、 EtOH 、ピリジンなどの溶媒中、 $0^\circ\text{C}\sim 110^\circ\text{C}$ の温度で Et_3N 、 $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ 、 NaOMe 、 KOtBu などまたは最も好ましくはDBUなど（これらに限定されるものではない）がある。化合物11aのC8-水酸基も、Rが OPh 、 $\text{OPh}(\text{F}_5)$ 、 Set などまたは最も好ましくはN-1-イミダゾリルである中間体化合物11cを介しての還元によって脱離させることができる。中間体化合物11cは、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、ベンゼン、 MeOH 、 EtOH または最も好ましくはトルエンなど（これらに限定されるものではない）の溶媒中、 $-78^\circ\text{C}\sim 110^\circ\text{C}$ の温度で、酸素/ Et_3B 、 AIBN (2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル)、過酸化ベンゾイルなどのラジカル開始剤、ならびに*ii*) Et_3SiH 、 Me_3SnH 、 Ph_3SnH 、 Ph_3AsH 、 $\text{nBu}_3\text{SnCl}/\text{NaBH}_4$ などまたは最も好ましくは nBu_3SnH など（これらに限定されるものではない）の水素化物源で処理して、化合物11eを形成する。

【0123】

アピシジンをモノ置換またはジ置換アミン、水素化物源およびプロトン源で処理して、化合物11fを形成することができる。好適な溶媒には、ベンゼン、トルエン、 EtOH 、 iPrOH などまたはより好ましくは MeOH など（これらに限定されるものではない）がある。好適なプロトン源には、 TsOH 、 HCl 、 HCO_2H 、 PPTS などまたは最も好ましくは HOAc など（これらに限定

されるものではない) がある。中間体のイミンは、生成したままでin situで、あるいはディーン-スタークトラップを用いて水の共沸除去を行った後に還元することができる。好適な還元剤には、 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 LiBH_4 、 H_2 / (10% Pd/C) などまたは最も好ましくは NaBH_3CN など（これらに限定されるものではない）がある。

【0124】

オキシム化合物11gおよびヒドラゾン化合物11hは、プロトン源を有する溶媒中、アピシジンをヒドラジンで処理することで製造される。例えばアピシジンは、モノ置換またはジ置換アミンおよびプロトン源で処理することができる。好適な溶媒には、ベンゼン、トルエン、 EtOH 、 iPrOH などまたはより好ましくは MeOH など（これらに限定されるものではない）がある。好適なプロトン源には、 TsOH 、 HCl 、 HCO_2H 、 PPTS などまたは最も好ましくは HOAc など（これらに限定されるものではない）がある。

【0125】

アピシジンを安定化ウィティッヒ試薬、不安定化ウィティッヒ試薬またはホーナー-エモンズ (Horner-Emmons) 試薬で処理して、不飽和生成物である化合物11iを形成する。好適な試薬には、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHMe}$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{nPr})$ 、 $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Me}$ など（これらに限定されるものではない）がある。これらのオレフィン化反応は、 DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)、 MeOH 、 CH_2Cl_2 、トルエン、 Et_2O 、 MeCN 、 THF など（これらに限定されるものではない）の溶媒中で行うことができ、 -78°C ~ 110°C の温度で行うことができる。アピシジンのC8ケトン H は、 -78°C ~ 50°C の温度で、 MeOH 中 $\text{CH}_2=\text{N}_2$ または $\text{Me}_3\text{SiCH}=\text{N}_2$ 、あるいは tBuOH 、ジメトキシエタン、 THF 、 DMF 、 DMSO またはより好ましくは HMPA などの溶媒中 $\text{Me}_3\text{S}(\text{O})\text{I}$ および tBuOK 、 nBuLi またはより好ましくは NaH などの強塩基で処理することでエポキシド（化合物11j）に変換することができる。

【0126】

化合物 11d を適切な含硫黄求核剤で処理することで C8 に硫黄を導入して、化合物 11k を形成することができる。好適な求核剤には NaSMe、KSAc、HSPH/Et₃N、HSCH₂CH₂OH/EtN(iPr)₂ などがある。これらの反応は、MeOH、EtOH、DMF、DMSO、HMPA、NMP などの極性溶媒中、0℃～50℃の温度で容易に進行する。

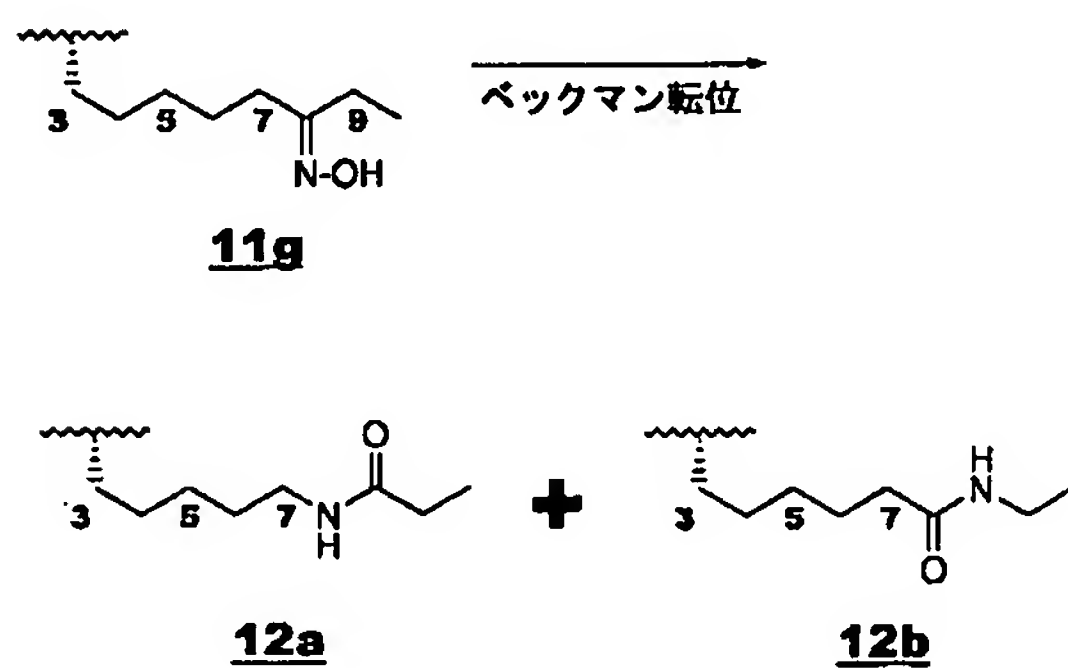
【0127】

以下の図式 IV について説明すると、ベックマン転位による化合物 12a および 12b の形成は、0℃～50℃の温度で POCl₃、SOCl₂、MeSO₂Cl などまたはより好ましくは TsCl など（これらに限定されるものではない）のアシル化剤およびアミン塩基で化合物 11g を処理することで誘発することができる。好適なアミン塩基には、Et₃N、EtN(iPr)₂、ルチジン、DBU（1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン）などまたは最も好ましくはピリジンなどがある。ピリジンはこの反応の溶媒としても役立つ場合があるか、あるいは別形態として MeCN、ベンゼン、トルエン、ジオキサンなどを用いることができる。

【0128】

【化16】

図式 IV



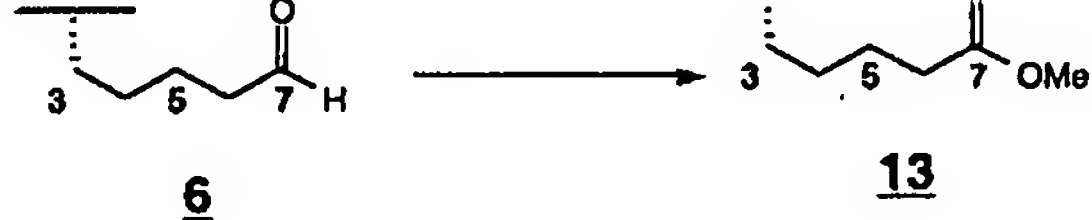
【0129】

以下の図式 V について説明すると、C7-アルデヒド化合物 6 を、当業界で公知の条件下で NaOCl/HOAc/MeOH、tBuOCl/MeOH/ピリ

•

【化 1 7】

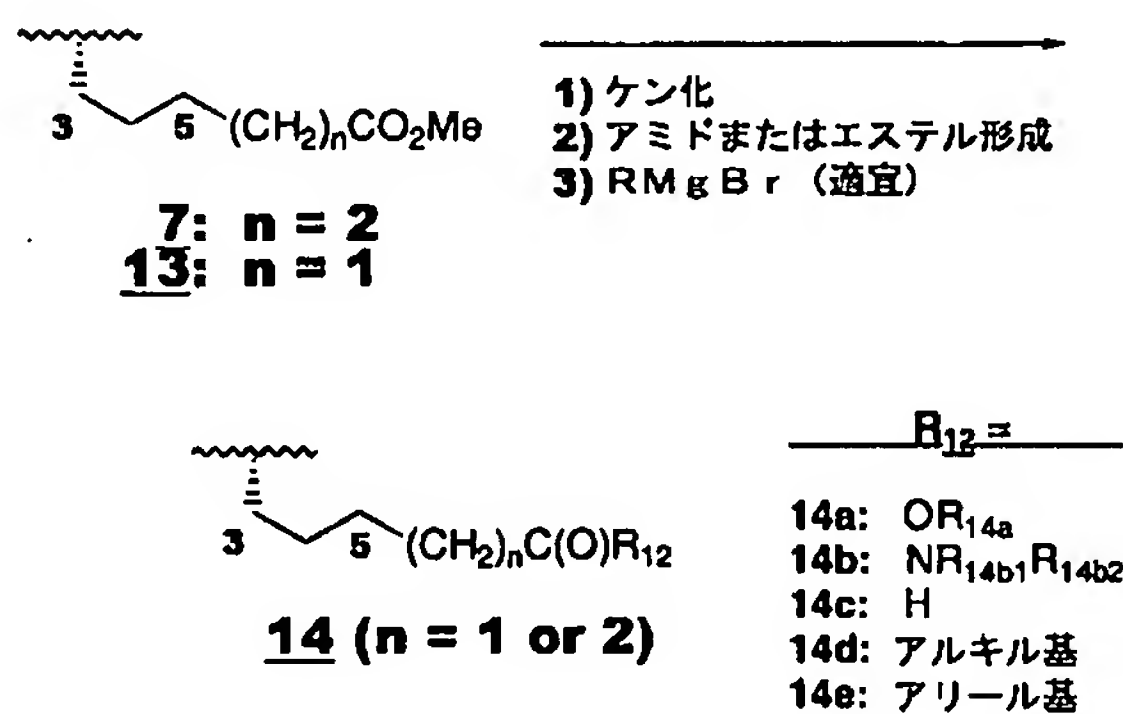
Outcome



以下の図式V Iについて説明すると、メチルエステル化合物7および13を、一連のエステル、アミドおよびケトンに変換することができる。

【化 1 8】

- 1) ケン化
- 2) アミドまたはエステル形成
- 3) RMgBr (適宜)



R_{14a} 、 R_{14b1} および R_{14b2} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

NaOH、KOH、 Me_3SiOOK 、 LiOOH などまたはより好ましくは

LiOHなど（これらに限定されるものではない）の試薬で化合物7を処理することで、ケン化を行うことができると考えられる。溶媒または溶媒混合物には、MeOH、EtOH、tBuOH、DMF、DMSO、HMPA、Et₂O、THFおよび水などがある。その反応は0℃～100℃の温度で進行する。アミドおよびエステル形成は、当業者には公知の標準的なエステル形成試薬およびアミド形成試薬を用いて、そのように製造されたC8-カルボン酸（化合物14a）を反応させることで行うことができる。このエステル化反応は、少なくとも1当量のアルコールHORを用いて行う。好ましくは10～100当量のアルコールを用いるが、エステル化はアルコールを溶媒として用いて実施することができる。エステル化試薬には、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC・HCl）、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（BOP）、ビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）ホスフィンクロライド（BOP-Cl）、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキソートリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（PyBOP）、クロロートリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（PyClOP）、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（PyBrOP）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート（HBTU）、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-ビス（ペンタメチレン）ウロニウム・ヘキサフルオロホスフェートおよび2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージドなど（これらに限定されるものではない）がある。このエステル形成反応は、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-7-アザ-ベンゾトリアゾール、4-（N,N-ジメチルアミノ）ピリジンまたは4-ピロリジノピリジンを適宜加えることで促進することができる。このエステル形成反応は一般に、少なくとも1当量の（ただし、数当量を用いることが可能である）トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどのアミン塩基を用いて行う。当業者には公知の条件を用いて、カルボニ

ル基を、その相当する酸塩化物または混成無水物を介して、エステル結合形成に活性化させることができる。エステル形成反応は、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で、例えば塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジンなどの非プロトン性溶媒中で行い、約15分～約24時間で完結する。適切なアミン $\text{HNR}_{14b1}\text{R}_{14b2}$ を用い、相当するカルボン酸からエステルについて記載の方法に従って（上記参照）、アミド（ R_{12} は $\text{NR}_{14b1}\text{R}_{14b2}$ である）を製造する。

【0135】

アミド化合物14b（ $\text{NR}_{14b1}\text{R}_{14b2}$ は $\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ である）を求核剤で処理して、相当するアルデヒド（化合物14c）およびケトン類（化合物14dおよび14e）を得ることができる。好適な求核剤には、化合物11aおよび11bの製造について前述した水素化物試薬、 RLi または RMgX など（これらに限定されるものではない）がある。さらに、アルデヒドおよびケトン生成物14c、14bおよび14eをさらに、水素化物試薬、 RLi または RMgX と反応させて、前記の相当するアルコール付加物を形成することができる。

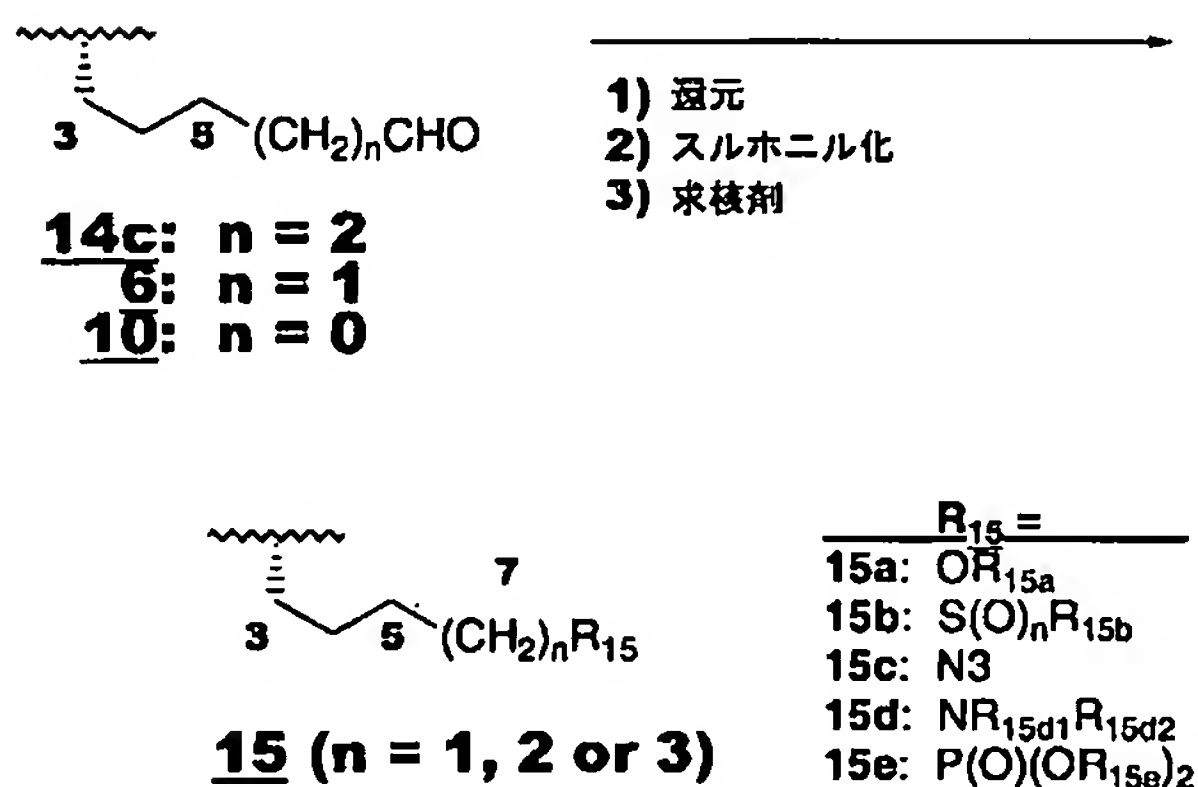
【0136】

以下の図式VIIについて説明すると、アルデヒド化合物6、10および14cは、各種誘導体製造の原料として役立つ。

【0137】

【化19】

図式VII



【0138】

R_{15a} 、 R_{15b} 、 R_{15d1} 、 R_{15d2} および R_{15e} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0139】

化合物6、10および14cにおける側鎖アルデヒド基を水素化物試薬で還元することで化合物15a ($R_{15a}=H$) を製造した。そうして得られる側鎖アルコールを、図式IIIで前述した方法に従ってスルホニル化することができる。次に、適切な硫黄、窒素またはリン求核剤でスルホニル基を置換することで、それぞれ化合物15b、15cおよび15eを形成することができる。好適な求核剤には、 $NaSMe$ 、 $KSAc$ 、 NaN_3 、 $(PhCH_2O)_2P(O)H$ 、 $(P(OCH_2Ph)_3)$ 、 $(MeO)_2P(O)H$ 、 $P(OMe)_3$ などがある。

【0140】

さらに側鎖アジド化合物15cを、 $H_2/10\%Pd/C$ 、 $HSAc/MeOH$ 、 $SnCl_2$ 、 Ph_3P/H_2O など（これらに限定されるものではない）当業者には公知の条件を用いて還元して、側鎖アミン化合物を形成することができる（不図示）。そうして得られるアミン化合物を、上記の方法に従ってアシル化、アルキル化またはスルホニル化することができる。別法として、上記のような好適なアミンを用いるアルデヒド化合物6、10および14cの還元的アミノ化によって、アミン化合物15dが得られる。

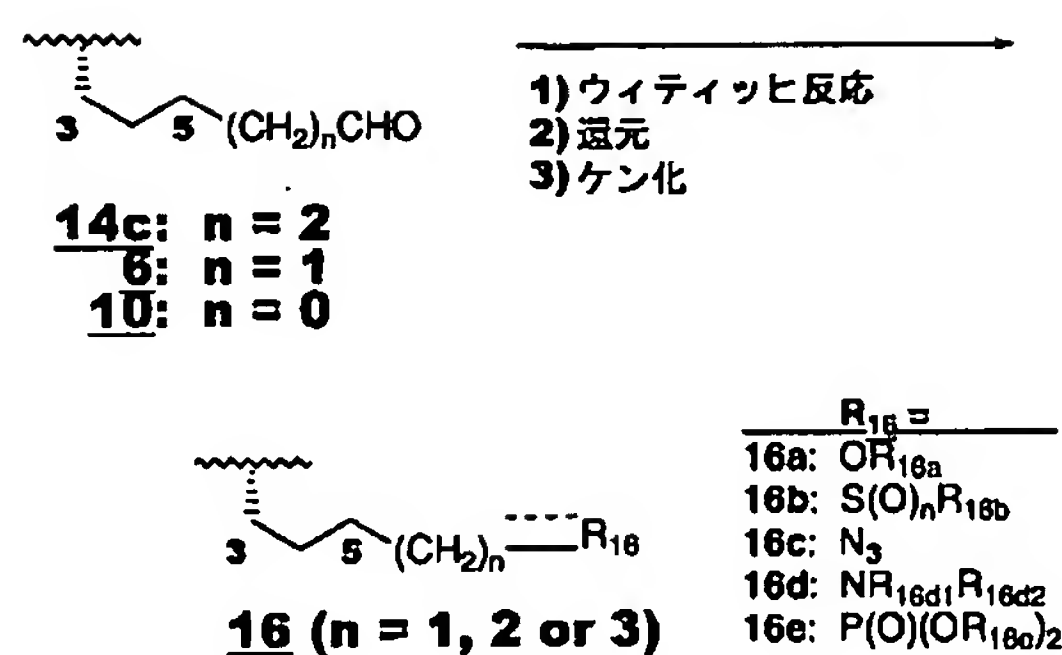
【0141】

以下の図式VIIについて説明すると、安定化ウィティッヒ試薬、不安定化ウィティッヒ試薬またはホーナー-エモンズ試薬とアルデヒドを反応させることで、化合物6、10および14cの側鎖を延長して、化合物16aを形成することができる。

【0142】

【化20】

図式V I I I



【0143】

R_{16a}、R_{16b}、R_{16d1}、R_{16d2}およびR_{16e}はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0144】

化合物16aの側鎖は、当業者には公知の条件を用いる接触水素化によって還元することができる。好適な触媒には、5%Pd/C、10%Pd/C、Pd(OH)₂、PtO₂、RhCl₃、RuCl₂(PPh₃)₃などがある。水素化反応は、CH₂Cl₂、CHCl₃、トルエン、MeOH、EtOH、EtOAc、アセトン、THF、Et₂O、ジメトキシエタン、DMF、DMSOなどの溶媒または溶媒混合物中で行うことができる。還元は、1～10気圧の水素圧で行うことができ、反応は5分～24時間で完結する。R_{16a}またはR_{16b}がエステル部分を表すアピシジン類縁化合物16aまたは16bの場合、エステルをケン化し、そうして得られるカルボン酸を前記の方法に従って他のエステルまたはアミドに変換することができる。

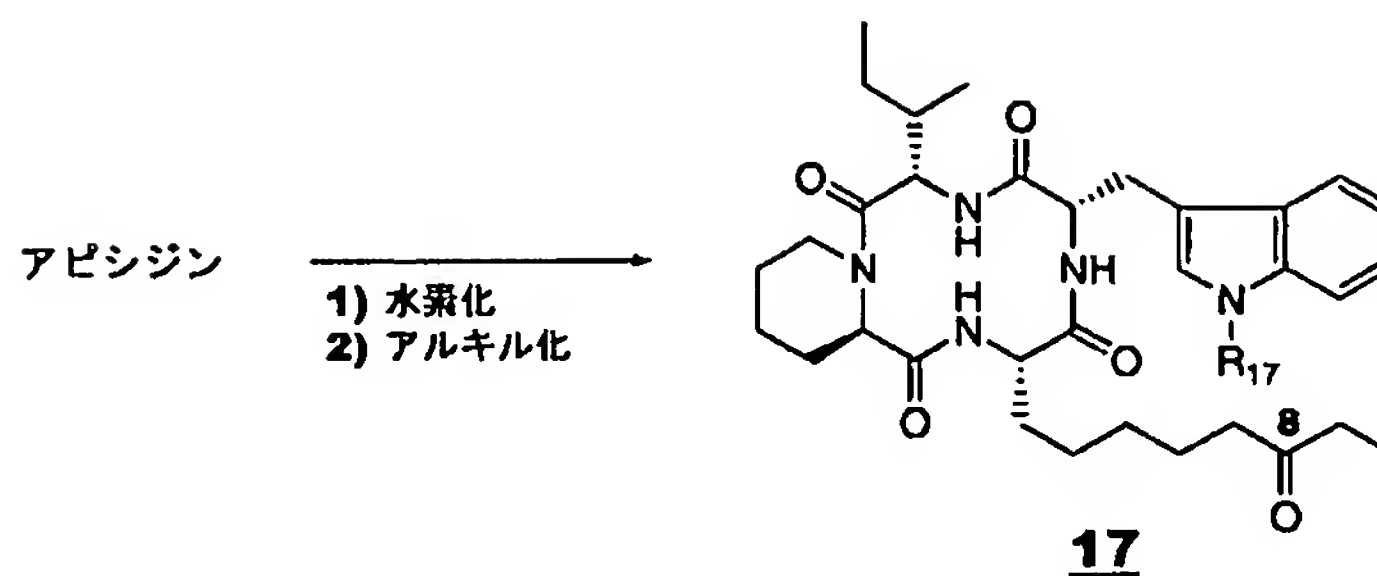
【0145】

以下の図式IXについて説明すると、アピシジンのN-メトキシ基を前記の方法に従って水素化することで脱離させることができ、そうして得られる遊離インドール窒素化合物を、インドール類について公知のアシル化、スルホニル化およびアルキル化法を用いてN-アルキル化、アシル化またはスルホニル化して、アピシジン誘導体化合物17を形成することができる。

【0146】

【化21】

図式IX



【0147】

R₁₇は、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0148】

そこで、当業者には公知の一般的手順に従って、酸無水物、酸塩化物、クロロギ酸エステル類、カルバモイルクロライド類、イソシアネート類などの試薬を用いてアシル化を行うことができる。スルホニル化は、スルホニルクロライド類または無水スルホン酸類を用いて行うことができる。アルキル化は、ハロゲン化アルキルを用いて行うことができる。これらのアシル化、スルホニル化およびアルキル化反応に好適な塩基には、KH、nBuLi、tBuLi、LiN(iPr)₂、NaN(SiMe₃)₂、KN(SiMe₃)₂などまたはより好ましくはNaHなどがある。これらの反応に好適な溶媒または溶媒混合物は、ベンゼン、トルエン、CHCl₃、CH₂ClCH₂Cl、CH₂Cl₂、DMSO、HMPA、NMPなどまたは最も好ましくはDMFなどがあり、その反応は-40℃～80℃の温度で行うことができる。

【0149】

新たに組み込んだR₁₇基がエステル部分を有する場合、アピシジン誘導体化合物17をケン化して相当するカルボン酸とし、前述の条件を用いて一連のアミドに変換することができる。

【0150】

新たに組み込んだR₁₇基がアルコール官能基を有する場合、アピシジン誘導体化合物17を、前述の方法に従ってアシル化、アルキル化、リン酸エステル化

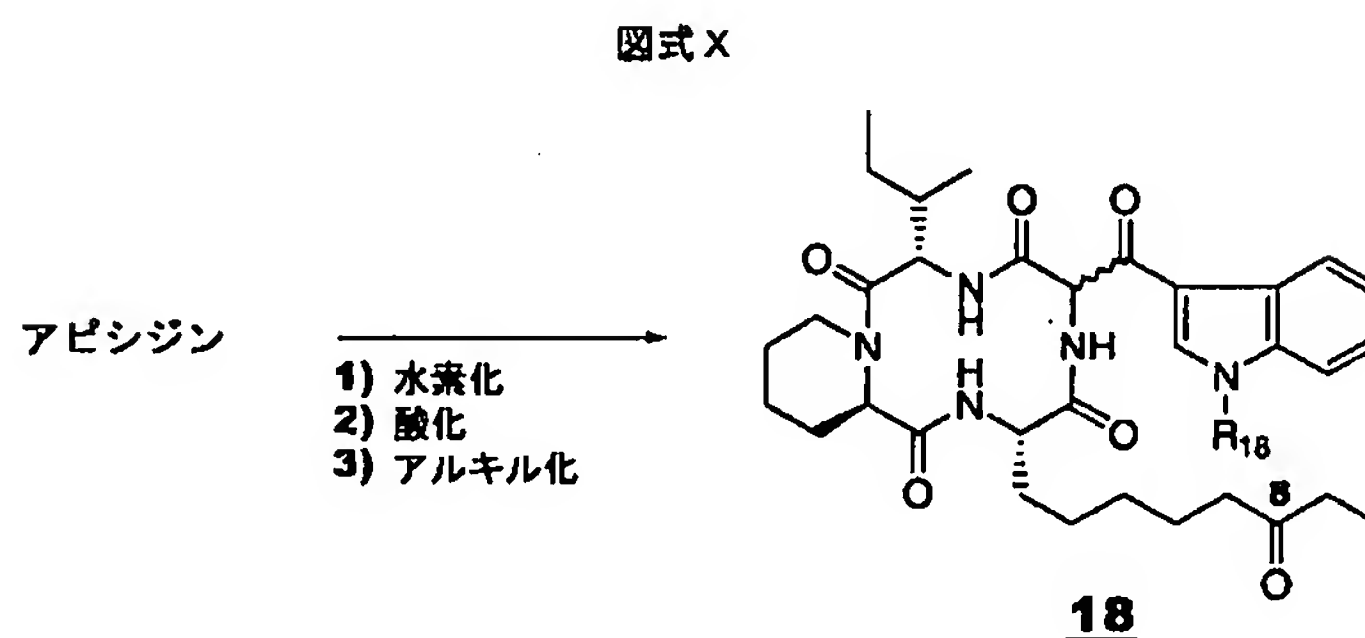
またはスルホニル化することができる。別法として、そのアルコール官能基をスルホン酸エステルまたはハロゲン化物などの脱離基に変換し、前述の方法に従って適切な硫黄、窒素またはリン求核剤で置換することができる。

【0151】

以下の図式Xについて説明すると、当業者には公知の条件を用いて、アピシジンのトリプトファンをアリル酸化して、 β -オキソアピシジン類縁化合物18を形成することができる。(R₁₈は何?)。

【0152】

【化22】



【0153】

R₁₈は、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0154】

好適な酸化剤には、tBuOOH、SeO₂、CrO₃、Na₂CrO₄、PCCなどまたはより好ましくはDDQ (2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー1, 4-ベンゾキノン) などがあるが、これらに限定されるものではない。適切な溶媒または溶媒混合物には、DMF、トルエン、ベンゼン、CH₂Cl₂、CHCl₃、HOAc、ピリジン、THF、MeOH、EtOH、水などまたはより好ましくはMeCNなどがある。これらの反応は-20℃~50℃の温度で行い、5分~24時間で完結する。化合物18の β -オキソトリプトファン結合の立体化学を、ピリジン、EtN(iPr)₂、NaH、KH、DBU、ルチジンまたは最も好ましくはEt₃Nなどの塩基で処理することで変えることができる。エピマー化反応は、CHCl₃、CH₂ClCH₂Cl、MeOH、EtOH、DMF、DMSO、NMPなどまたは最も好ましくはCH₂Cl₂などの溶

媒中、 $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で進行する。 β -オキソトリプトファンの窒素は、前述の方法に従って、アルキル化、アシル化、スルホニル化またはリン酸化することができる。

【0155】

化合物18の β -オキソカルボニルは、ラジカル条件下で水素化物源を用いて選択的に還元することができる。好適な水素化物源には、ラジカル開始剤存在下での Me_3SnH 、 $\text{nBu}_3\text{SnCl}/\text{NaBH}_4$ 、 Ph_3SnH 、 Ph_3AsH などまたは最も好ましくは nBu_3SnH などがある。好適なラジカル開始剤には例えば、過酸化ベンゾイル、 $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ などまたは最も好ましくは AIBN などがある。カルボニル還元上好適な溶媒には、 MeOH 、 EtOH 、水、ベンゼンまたは最も好ましくはトルエンなどがある。その反応は $0^{\circ}\text{C}\sim 110^{\circ}\text{C}$ の温度で進行する。

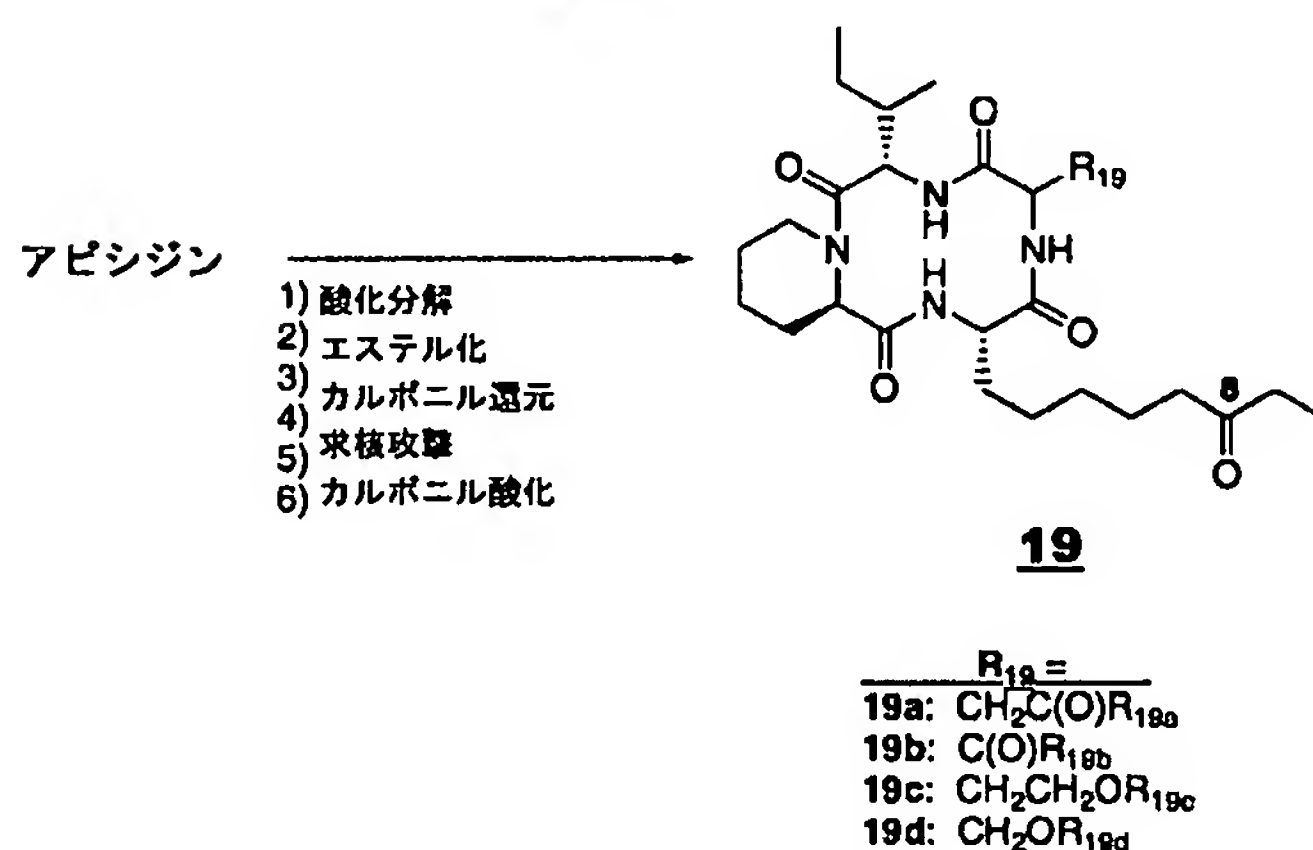
【0156】

以下の図式X Iについて説明すると、当業者には公知の条件を用いて、アピシジンのインドールについて酸化的分解を行って、カルボン酸化合物19a ($\text{R}_2=\text{OH}$)を製造することができる。

【0157】

【化23】

図式X I



【0158】

R_{19a} 、 R_{19b} 、 R_{19c} および R_{19d} はそれぞれ独立に、置換されて

いても良いアルキル基またはアリール基である。

【0159】

好適な酸化剤には、 KMnO_4 、 $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$ 、 $\text{NaIO}_4/\text{RuO}_4$ などまたは最も好ましくは $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な溶媒または溶媒混合物は、 CHCl_3 、 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 、 MeCN 、 MeOH 、 EtOH 、 tBuOH などまたは最も好ましくは CH_2Cl_2 などがある。この反応は $0^\circ\text{C}\sim 50^\circ\text{C}$ の温度で進行する。このカルボン酸を、前述の方法に従ってエステルまたはアミドに変換することができる。

【0160】

別法として、最初にメチルエステル（例： R_{19a} が OMe である化合物 19a）を製造し、 $\text{LiN}(\text{OMe})\text{Me}$ 、 $\text{Me}_2\text{AlN}(\text{OMe})\text{Me}$ または最も好ましくは $\text{BrMgN}(\text{OMe})\text{Me}$ と反応させて、 R_{19a} が $\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ であるワインレブアミド化合物 19a を製造することができる。その反応に好適な溶媒には、 Et_2O 、ジメトキシエタン、ジオキサンなどまたは最も好ましくは THF などがある。この反応は $-78^\circ\text{C}\sim 50^\circ\text{C}$ の温度で行い、30分～12時間で完結する。

【0161】

化合物 19a の C8-ケトン基の側鎖の相当するアルコールへの還元は、前述の方法に従って進行する。そうして直接形成したワインレブアミドを次に、前述の方法に従って水素化物試薬、 RLi または RMgX と反応させて、相当するアルデヒドまたはケトンを製造することができる（例： R_{19a} が H 、アルキルまたはアリール基である 19a）。この時点で、側鎖 C8-アルコールを前述の方法に従って酸化し戻して、C8-ケトンを再度形成することができる。

【0162】

化合物 19a において R_{19a} が OH である場合、そのカルボン酸を BH_3 を用いて還元して、アルコール化合物 19c（ R_{19c} は H である）を形成することができる。このアルコールを、前述の方法に従ってアシル化、スルホニル化またはリン酸化することができる。アルコール化合物 19c を Ar_3Bi 試薬で処

理することで、 R_{19c} がアリール基である相当するアリールエーテル化合物 19c が形成される。テトラペプチドでの α および β の両方の立体化学を、前述の方法に従って得ることが可能である。

【0163】

上記図式X Iにおいてアピシジンに代えて β -オキソアピシジン誘導体化合物 18 を用いることで、切断アピシジン類縁体化合物 19b および 19d が形成される。

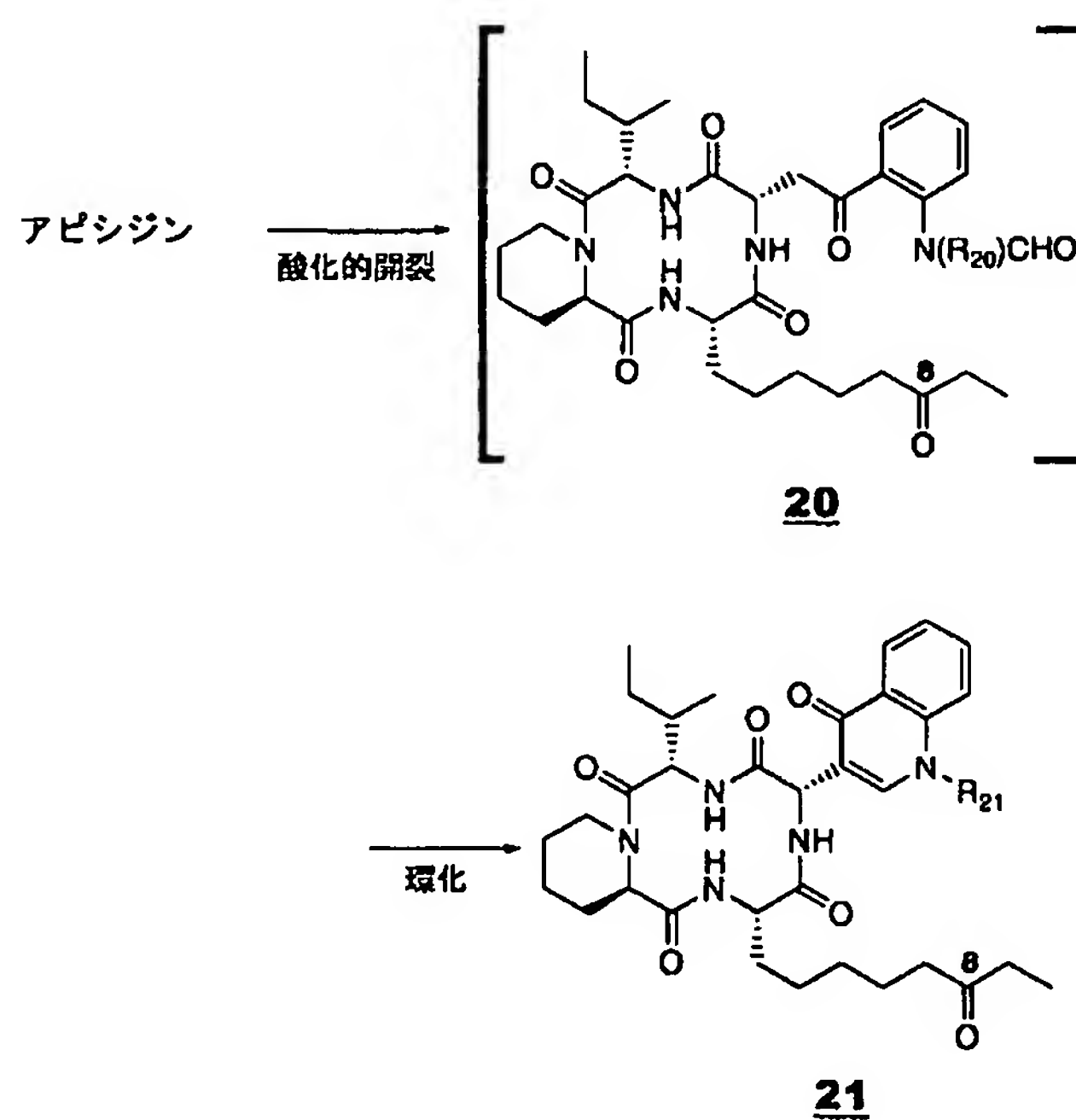
【0164】

図式X I Iについて説明すると、当業者には公知の条件を用いてアピシジンにおける 2, 3-インドール結合を酸化的に開裂させて、化合物 20 を形成することができる。

【0165】

【化24】

図式X I I



【0166】

R_{20} および R_{21} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0167】

好適な酸化剤には、 KMnO_4 、 NaIO_4 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ などまたは最も好ましくはオゾンなどがある。この反応は、 CHCl_3 、 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ などまたはより好ましくは CH_2Cl_2 などの溶媒中、 $-78^\circ\text{C}\sim\text{RT}$ の温度で行うことができ、反応は1分～2時間で完結する。化合物20を塩基で処理することで、アルドール環化が誘導されて、キノロン化合物21が形成される。この反応に好適な塩基には、 Et_3N 、 $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ 、ピリジン、DBU、 NaOMe 、 NaOEt 、 NaHCO_3 などまたはより好ましくは KOtBu などがある。アルドール環化は、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 MeOH 、 EtOH 、DMF、THF、 Et_2O 、DMSO、水などまたはより好ましくは tBuOH などの溶媒または溶媒混合物中で行うことができる。その反応は $0^\circ\text{C}\sim\text{RT}$ の温度で10分間～12時間以内に完結する。図式XIIにおいてアピシジンに代えてN-置換-N-デスメトキシアピシジン誘導体（化合物17）を用いることで、N-置換キノロン誘導体が形成される。

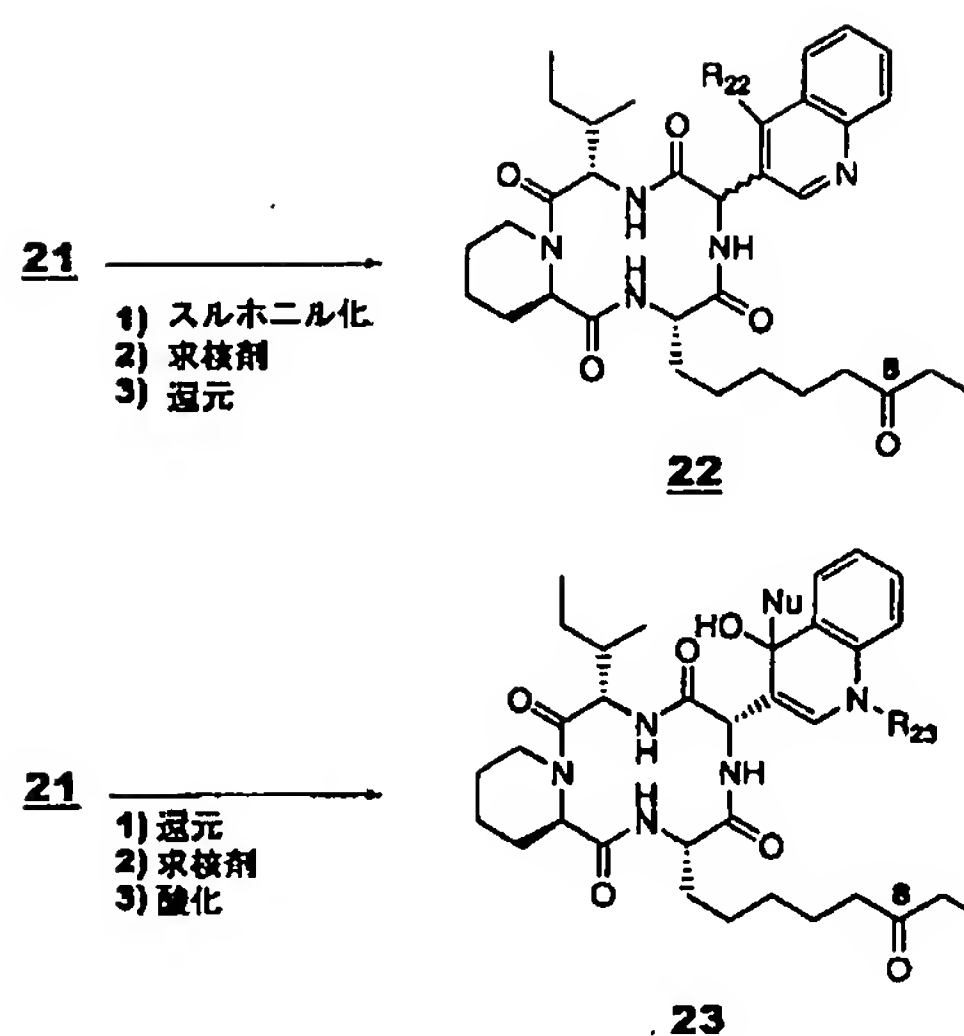
【0168】

以下の図式XIIIについて説明すると、前述の方法に従ってキノロン化合物21をスルホニル化剤で処理して、 R_{22} がスルホネート部分である化合物22を形成することができる。

【0169】

【化25】

図式X I I I



【0170】

R_{22} および R_{23} はそれぞれ独立に、置換されていても良いアルキル基またはアリール基である。

【0171】

この反応中、テトラペプチド環結合部分での立体化合物の一部転換が生じる。化合物22の R_{22} が OSO_2CF_3 である場合、トリフレートを、 $NaBr$ 、 $NaCl$ 、 KI 、 NaN_3 、 $NaSMe$ 、 $KSAC$ 、ピリジンなど（これらに限定されるものではない）のハロゲン、硫黄求核剤または窒素求核剤などの好適な求核剤で置換することができる。得られる化合物は示していない。この置換反応に好適な溶媒には、 CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$ 、DMF、DMSO、HMPA、NMPなどがあるが、これらに限定されるものではない。反応は、 $0^\circ C \sim 80^\circ C$ の温度で進行する。

【0172】

R_{22} がN-1-ピリジニウムであるアピシジン誘導体化合物22の場合、前述の接触水素化を用いてピリジニウム基を還元することができる。

【0173】

さらに、アピシジン誘導体化合物21のC8-ケトン基を最初に還元することができる。そうして形成されるキノロンカルボニルを、前述の方法に従って水素

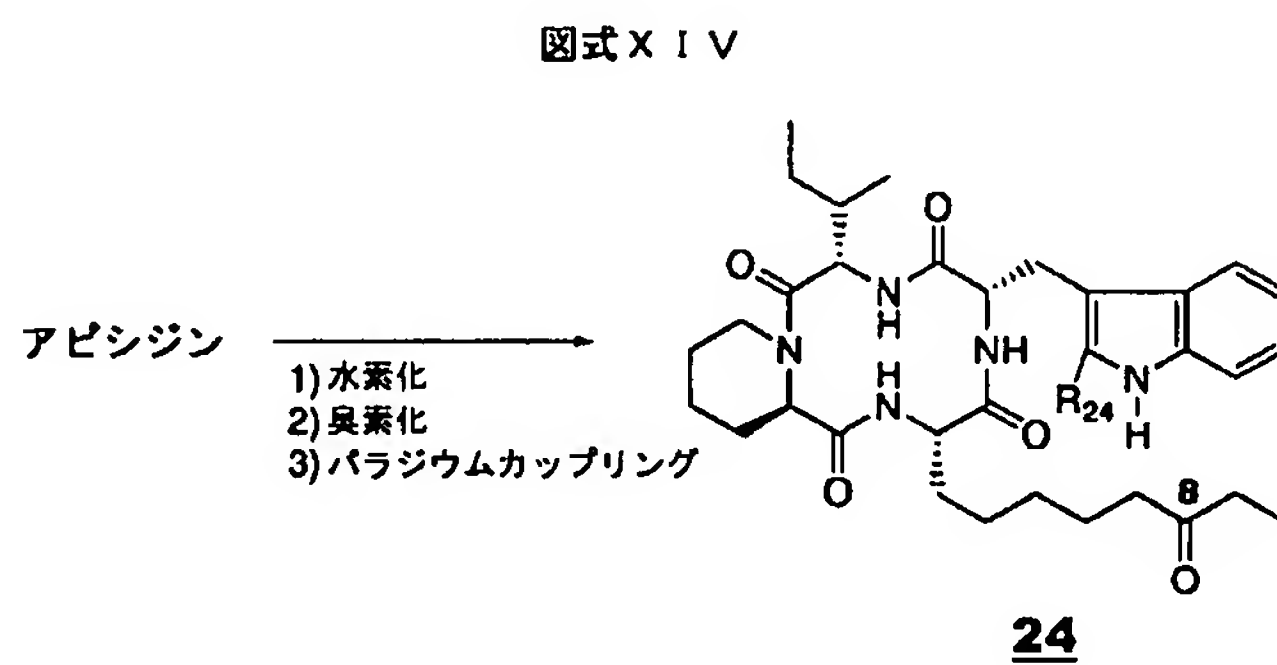
化物試薬、 RLi または $RMgX$ などの求核剤と反応させることができる。アピシジン誘導体化合物23は、前述の方法に従ってC8-アルコールを再度酸化することで製造することができる。

【0174】

以下の図式XIVについて説明すると、当業者には公知の条件を用いてN-メトキシ基を脱離させた後にインドールC2位でアピシジンを臭素化して、 R_{24} がBrである化合物24を形成することができる。

【0175】

【化26】



【0176】

好適な臭素化剤には、 Br_2 、 $Hg(OAc)_2/Br_2$ 、 CBr_4 、 $CuBr_2$ 、 $HOBr$ 、 $Br_2/HOAc/NaOAc$ などまたは最も好ましくはN-プロモコハク酸イミドなどがあるが、これらに限定されるものではない。臭素化反応は、過酸化ベンゾイル、 Et_3B/O_2 またはAIBNなどのラジカル開始剤によって促進することができる。

【0177】

そうして得られる2-プロモ-インドールを、さらにパラジウム触媒、塩基および ArX と反応させて、アリールカップリング反応を誘発することができる。好適なパラジウム触媒には、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(OAc)/PPh_3$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(dba)_2/PPh_3$ などまたは最も好ましくは $Pd(PPh_3)_4$ などがあるが、これらに限定されるものではない。この反応に好適な塩基には、 $KOtBu$ 、 $CsCO_3$ または最も好ましくは $NaHCO_3$

などがあがあるが、これらに限定されるものではない。このカップリング反応に好適な溶媒または溶媒混合物には、トルエン、DMF、MeCN、NMP、DMSO、H₂O、EtOHまたは最も好ましくはジオキサン／水などがある。好適なArX基には、PhB(OH)₂、2-ナフチルボロン酸、(4-Me)PhB(OH)₂、(4-F)PhOTfなどがあるが、これらに限定されるものではない。反応は、RT～110℃の温度で、30分～48時間以内に完結する。

【0178】

側鎖修飾アピシジン誘導体の合成

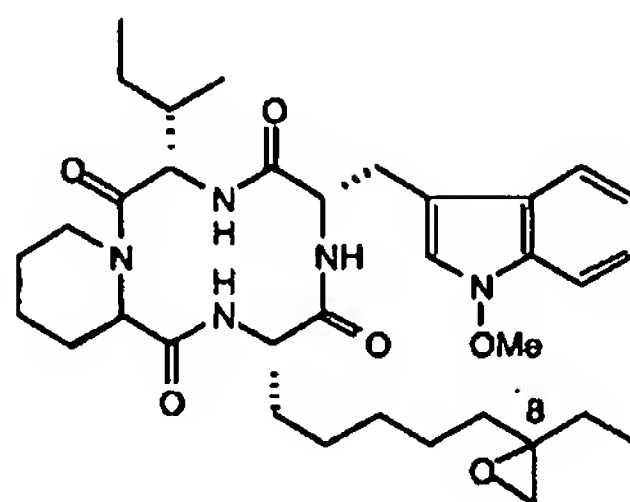
下記の実施例および本明細書の別の箇所において、具体的に別段の断りがない限り、パーセント表示はいずれも重量基準である。さらに、具体的に別段の断りがない限り、化合物の比率はいずれも体積基準である。室温(RT)とは、約18℃～約25℃の温度を意味する。温度が具体的に記載されていない場合、条件は室温であると理解される。量について具体的に記載せず成分を用いることが記載されているある種の段階については、当業者であれば所望の結果を理解できるものと考えられ、その量を容易に決定することができる。全般に、純粋な実施例化合物の純度は約95%より高い純度であった。

【0179】

実施例1

【0180】

【化27】



【0181】

以下の手順によって実施例1の化合物を製造した。室温で、i) 60%NaH 5.6mgおよびii) HMPA 0.35mLの混合物にMe₃S(O)I 27mgを加えた。得られた溶液を5分間放置した。次に、アピシジン12m

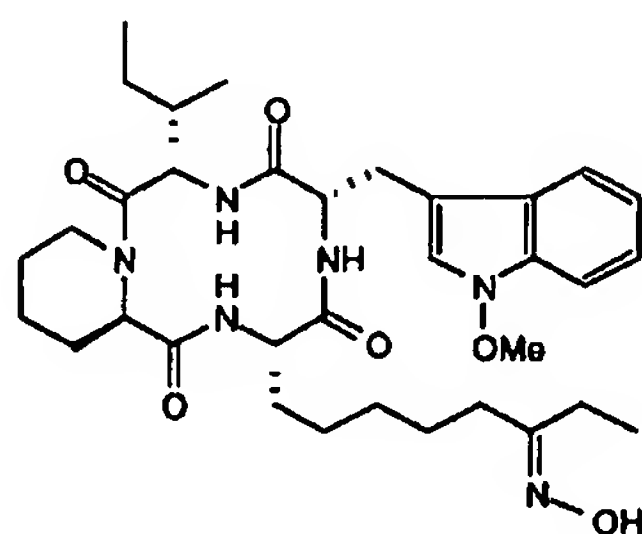
gのDMF (95 μ L) 中混合物を加えて反応混合物を得た。48時間後、水で反応停止し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水して、実施例1の化合物8mgを製造した。そうして得られた実施例1の化合物はそれ以上の精製が必要なく、¹H NMRおよびMS [m/z : 638 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0182】

実施例2

【0183】

【化28】



【0184】

以下の手順によって実施例2の化合物を製造した。室温で、アピシジン20mgのCH₂Cl₂ (10mL) 溶液に、HCl・H₂NOH 60mgおよびEt₃N 181 μ Lを加えた。得られた溶液を12時間経過させた。揮発分を減圧下に除去した。後処理を行わずに、60分間の直線傾斜での1:3MeCN:H₂Oから100%MeCNを特徴とする傾斜溶離を用いる分取RP-HPLC (逆相高速液体クロマトグラフィー) を行って、実施例2の化合物を得た。そうして得られた純粋な実施例2の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z : 639.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0185】

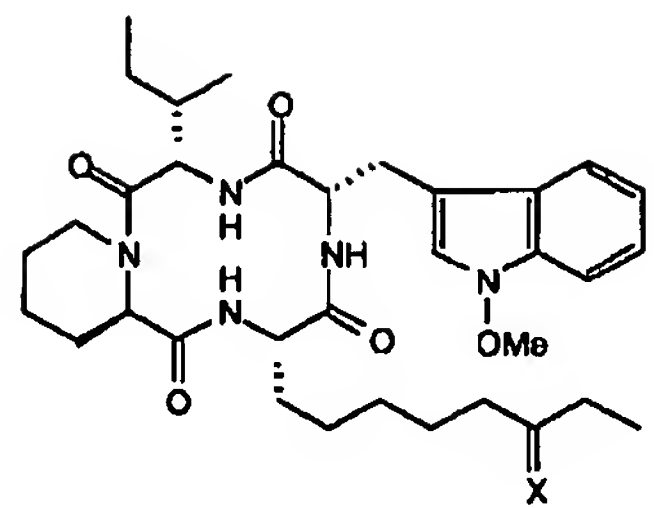
実施例3A~3M

化合物11f、11gおよび11hについておよび実施例2の化合物について図式111に示した一般的手順に従って、実施例3a~3mの化合物を製造した。実施例3a~3mの化合物は下記の化学式によって表され、NMRおよび質量

分析による特性決定を行った。

【0186】

【化29】



【0187】

【表2】

表 1

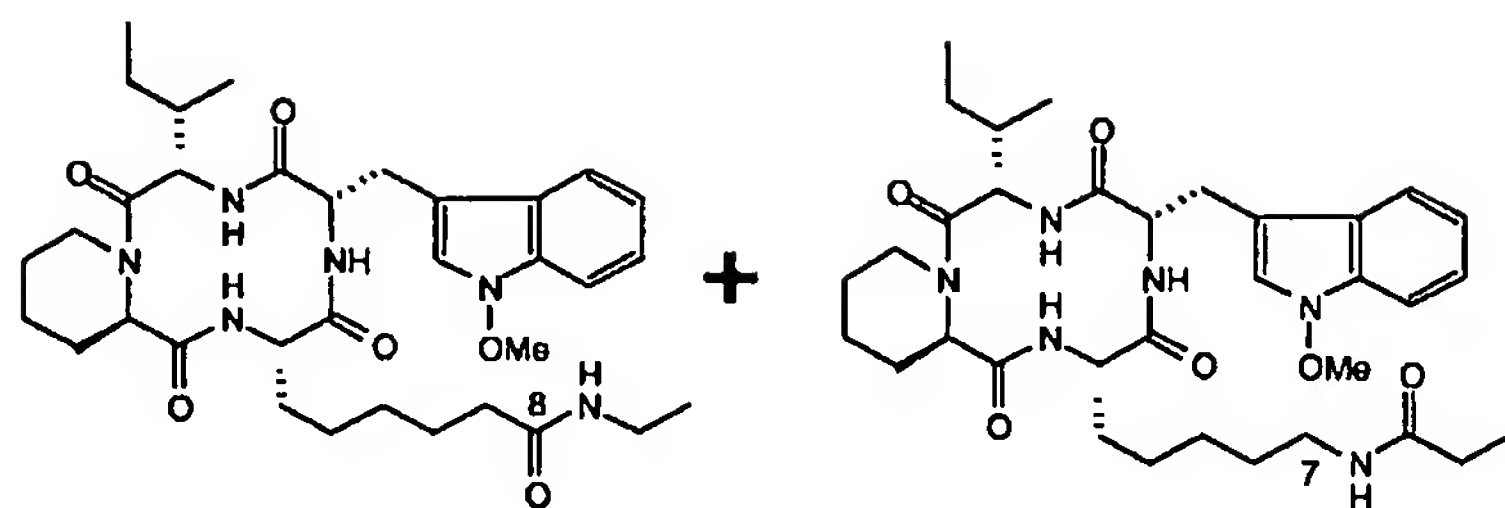
実施例	X 基	質量スペクトラム
実施例 3 a	NNHSO ₂ Ph (4-Me)	-----
実施例 3 b	NOCH ₂ Ph	729.2 (M ⁺ +1)
実施例 3 c	NNH-ダンシル	871.2 (M ⁺ +1)
実施例 3 d	NOCH ₂ CO ₂ -Na ⁺	-----
実施例 3 e	NOCH ₂ CO ₂ H	697.2 (M ⁺ +1)
実施例 3 f	NOMe	653.2 (M ⁺ +1)
実施例 3 g	NNH-テキサスレッド	1227.2 (M ⁺ +1)
実施例 3 h	NOCH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	-----
実施例 3 i	NOCH ₂ C(O)(N-1-ピロリジニル)	-----
実施例 3 j	NOCH ₂ CO ₂ Me	-----
実施例 3 k	NOC(O)Ph	-----
実施例 3 l	NOC(O)Me	-----
実施例 3 m	NOC(O)tBu	-----

【0188】

実施例 4 A および 4 B

【0189】

【化30】



実施例 4a

実施例 4b

【0190】

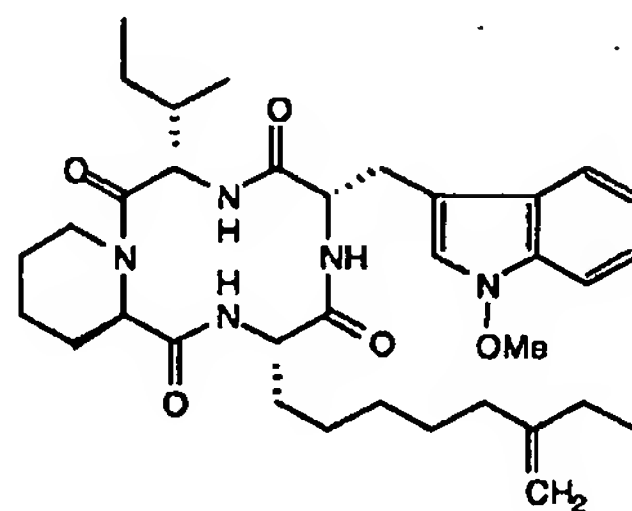
以下の手順に従って、実施例 4 a および 4 b の化合物を製造した。0℃で、実施例 2 の化合物（アピシジンの C 8 - ケトオキシム） 3 mg のピリジン（0. 5 mL）溶液に、p - トルエンスルホニルクロライド 4. 5 mg を加えて溶液を形成した。その溶液を 0℃に 1 0 分間維持し、昇温させて RT とし、5 0 分間経過させた。次に、飽和ブラインおよび飽和 NaHCO₃（水溶液）各 1 mL を加えた。次に、溶液を EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。傾斜溶離（1 : 3 MeCN : H₂O 定組成で 1 0 分間、次に直線傾斜で 7 5 分間かけて 1 0 0 % MeCN へ）を用いる分取 RP - HPLC を行って、純粋な実施例 4 a および 4 b の化合物の混合物を得た。そうして得られた純粋な混合物について、¹H NMR および MS [m/z : 639. 2 (M⁺ + 1)] によって特性決定を行った。

【0191】

実施例 5

【0192】

【化 31】



【0193】

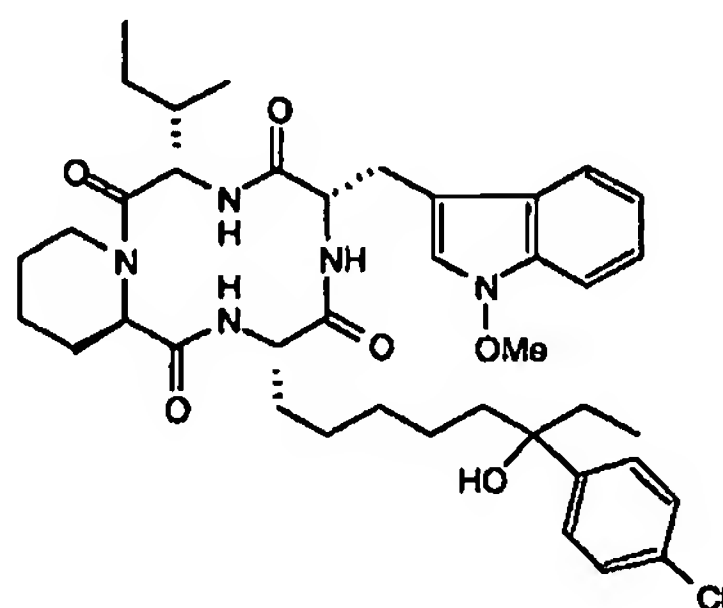
以下の手順に従って、実施例5の化合物を製造した。室温（RT）で、i）NaHの60%オイル中分散品16.8mg、ii）DMF 2mLおよびiii）HMPA 0.2mLに $\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+\text{Br}^-$ 114mgを加えて混合物を形成した。混合物の発泡が停止した後、アピシジン 20mgのDMF（1mL）溶液を加えた。得られた溶液を4時間経過させた。後処理を行わず、傾斜溶離（1：3MeCN： H_2O 定組成で10分間、次に直線傾斜で75分間かけて100%MeCNへ）を用いる分取RP-HPLCを行って、純粋な実施例5の化合物14mgを得た。それについて、 ^1H NMRおよびMS [m/z ：622.3 (M^++1)] によって特性決定を行った。

【0194】

実施例6A～6D

【0195】

【化32】



実施例 6a

【0196】

以下の手順に従って、実施例6aの化合物を製造した。0℃で、THF 1.75mLおよびピリジン0.25mLの混合液中のアピシジン15mgに、(4-Cl)PhMgBrの1.0M Et₂O溶液0.12mLを滴下した。0℃で1時間後、追加の(4-Cl)PhMgBrの1.0M Et₂O溶液0.12mLを加えた。得られた溶液を0℃で1時間、RTで1時間経過させた。溶液に飽和NH₄Cl（水溶液）を加えることで反応停止した。反応停止した混合物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。傾斜溶離（1：3MeCN：

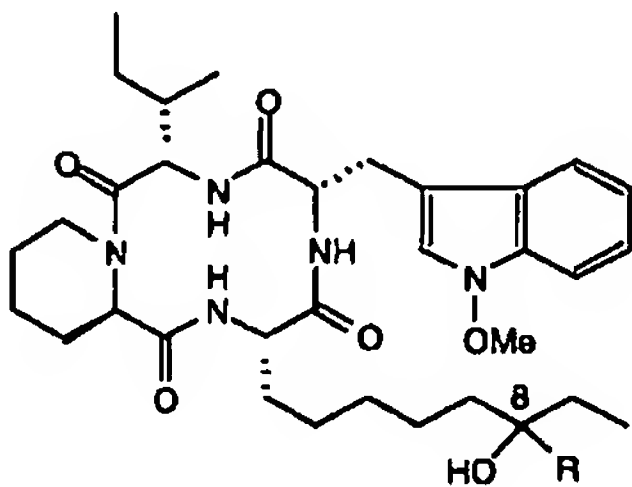
H₂O定組成で10分間、次に直線傾斜で75分間かけて100%MeCNへ)を用いる分取RP-HPLCを行って、純粋な実施例6aの化合物8mgを得た。それについて、¹H NMRおよびMS [m/z : 736.3 (M⁺+1)]によって特性決定を行った。

【0197】

実施例6b、6cおよび6dの化合物は、以下に示した化学構造によって表される。具体的な置換基を、表2に表形式で示してある。実施例6b、6cおよび6dの化合物は、実施例6aの化合物について上記の条件と同様の条件下に、化合物11bについて図式IIIに示した一般的手順に従って製造した。

【0198】

【化33】



【0199】

【表3】

表 2

実施例	R 基	質量スペクトラム
実施例 6 b	CH ₂ Ph	716.4 (M ⁺ +1)
実施例 6 c	C ₆ H ₁₁	708.4 (M ⁺ +1)
実施例 6 d	CH ₂ CH ₃	654.4 (M ⁺ +1)

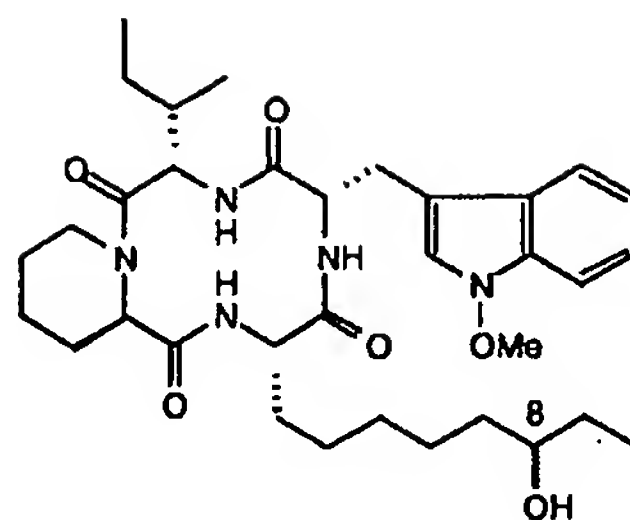
【0200】

実施例 7

シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシデカノイル)。

【0201】

【化34】



【0202】

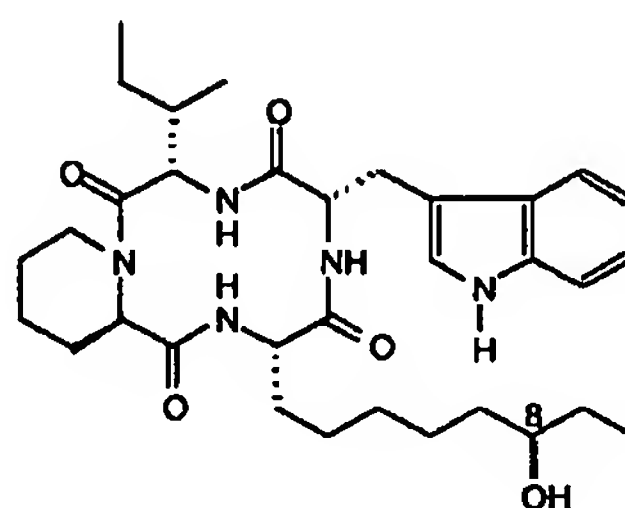
実施例7の化合物の製造を、最初に0℃で、アピシジン300mgのMeOH（12mL）溶液にNaBH₄ 18mgを加えて行った。次に、直ちに氷浴を外し、溶液をRTで4時間攪拌した。アセトンを加えて反応停止し、溶媒を室温で減圧下に除去した。残留物をCH₂Cl₂に溶かし、飽和NaHCO₃に投入し、1:9 iPrOH:CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを行って、純粋な生成物を得た。純粋な実施例7の化合物を、¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f = 0.32 (1:1アセトン:ヘキサン)。

【0203】

実施例8

【0204】

【化35】



【0205】

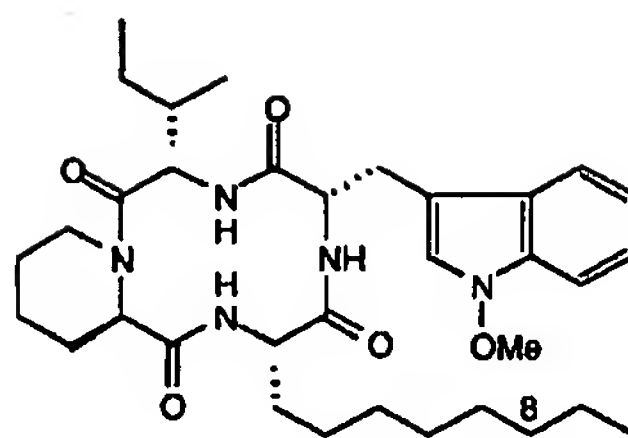
原料としてN-デスメトキシアピシジンを用いた以外、実施例7の手順に従って、実施例8の化合物を製造した。実施例8の化合物は、¹H NMRおよびMS [m/z: 596 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0206】

実施例9

【0207】

【化36】



【0208】

以下の方法によって実施例9の化合物を製造した。室温で、シクロ（N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシデカノイル）40mgのCH₂Cl₂（1.6mL）溶液に、チオカルボニルイミダゾール57mgを加えた。得られた溶液を75℃で2時間加熱した。次に、DMAP（4-ジメチルアミノピリジン）1mgを加え、溶液を75℃で1時間、RTで48時間経過させた。溶媒を減圧下に除去した。純粋な中間体生成物8-OC（S）イミダゾリル-アピシジン（シクロ（N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-イミダゾリルチオノオキシデカノイル）とも称される）を、展開液を1：3：96NH₄OH：MeOH：CHCl₃とするPTLC（1500μmプレート2枚）によって得て、¹H NMRおよびMS [m/z：610（M⁺+1）]によって特性決定した。

【0209】

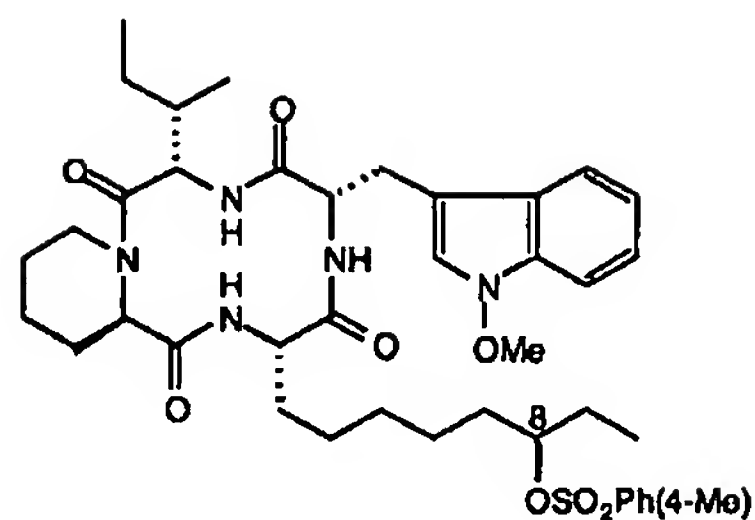
上記によって調製された、1.6mLトルエン中の中間体8-OC（S）イミダゾイル-アピシジン59mgに2.6mgAIBNと53μLのnBu₃SnHを加えた。該溶液を真空下で80℃1時間加熱することで減圧下で濃縮し、MeCNとヘキサンを用いて分離した。ヘキサン層は除去した。揮発分を減圧下で取り除き、傾斜溶離（4：6から1：0MeCN：H₂O）を用いるRP-HP LCを行って純粋な実施例9の生成物をを得た。これを¹H NMR及びMS [m/z：610（M⁺+1）]によって特性分析した。

【0210】

実施例10

【0211】

【化37】



【0212】

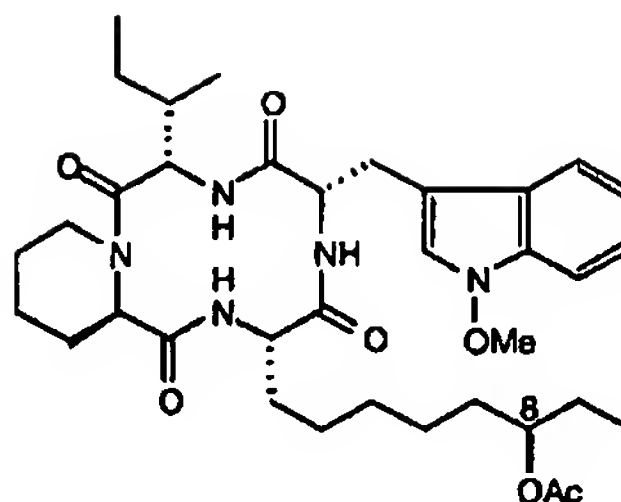
シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシ-デカノイル) 100mg のピリジン (2mL) 溶液にRTでDMAP 10mgを加えることで、実施例10の化合物を製造した。次に、無水トシル酸94mgを加えた。RTで3時間後、溶液を飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。傾斜溶離 (溶離液として1:1:98、次に1:2:97、次に1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃) を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを行って、純粋な実施例10の化合物を得た。実施例10の化合物は、¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f=0.36 (1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0213】

実施例11

【0214】

【化38】



【0215】

実施例11の化合物の製造手順は以下の通りであった。室温で、1:1 THF:MeOH (10 mL) 中のアピシジン100 mgに、NaBH₄ 50 mgを加えた。RTで30分後、溶液をブラインに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。そうして得られた残留物にピリジン2 mLを加え、次にDMAP 10 mgを加え、Ac₂O 10滴を加えた。RTでさらに15分後、溶液を80℃で10分間加熱したが、反応は認められなかった。追加の新鮮なAc₂O (未開封瓶から) 5滴を加え、溶液をRTで24時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をジオキサンから凍結乾燥した。傾斜溶離 (3:7から6:4 MeCN:H₂O) を用いる分取RP-HPLCによって、純粋な実施例11の生成物69 mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 668.6 (M⁺+1)] によって特性決定した。HPLC: t_R=4.95分 (6:4 MeCN:H₂O、1.5 mL/分、ライニン社 (Rainin Co.) から市販のゾルボックス (Zorbax; 登録商標) RX-8)。

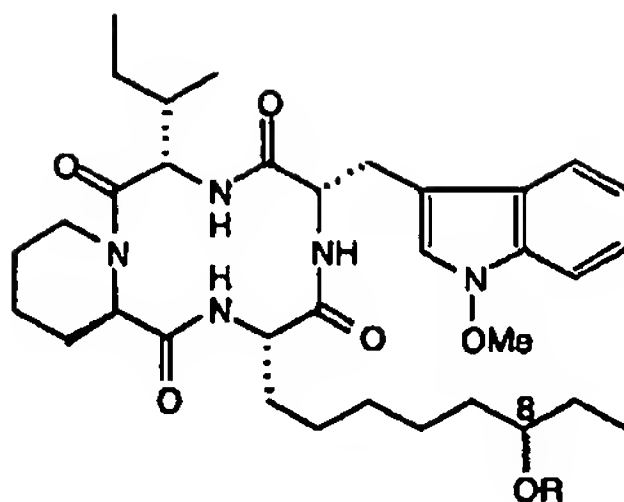
【0216】

実施例12A~12E

図式III、化合物11cおよび11dに記載の手順に従い、実施例10および11についての手順と同様にして、以下の実施例12a~12fの化合物を製造し、NMRおよび質量分析によって特性決定した。

【0217】

【化39】

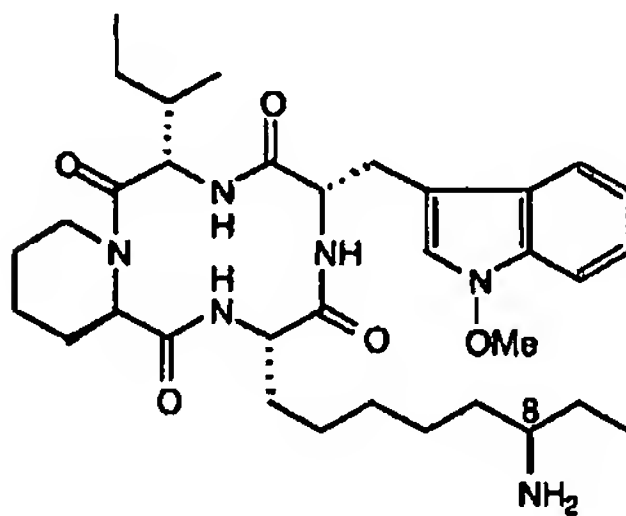


【0218】
【表4】

表 3

実施例	R 基
12 a	C (O) P h
12 b	C (O) t B u
12 c	C (O) P h (F 5)
12 d	S O ₂ M e
12 e	S O ₂ P h (4 - N O ₂)
10	S O ₂ P h (4 - M e)

【0219】
実施例 13
【0220】
【化40】



【0221】
実施例13の化合物を製造するため、アピシジン100mgのEtOAc（5 mL）溶液にRTで、(Me₃Si)₂NH 0.16mLおよびZnCl₂ 235mgを加えた。溶液を55℃で12時間加熱した。溶液を冷却して0℃とし、NaBH₄ 12mgを加えた。1時間後、溶液を昇温させてRTとし、さ

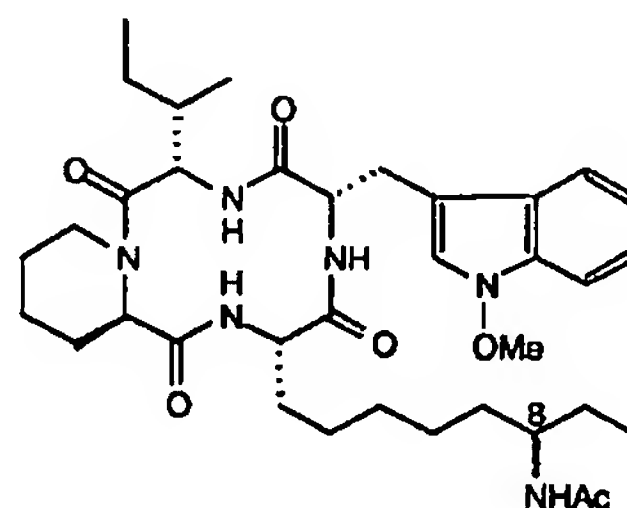
らに2時間経過させた。溶液を1：1ブライン：飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。傾斜溶離（3：7から6：4MeCN：H₂O）を用いる分取RP-HPLCを行って、純粋な実施例13の生成物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z：625.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC：R_f=0.22分（1：9：90NH₄OH：MeOH：CHCl₃）。

【0222】

実施例14

【0223】

【化41】



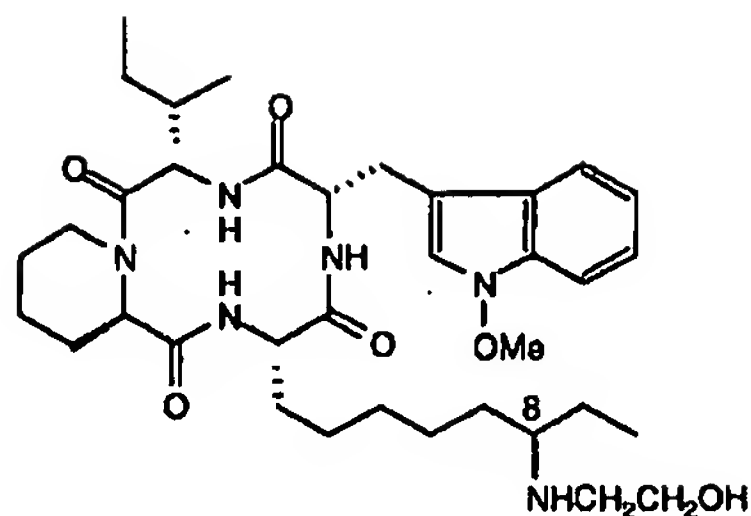
【0224】

実施例14の化合物を製造するため、8-アミノ-8-デスオキソアピシジン14mgのピリジン（2mL）溶液に0℃で、Ac₂O 2滴および触媒量のDMAPを加えた。溶液を0℃で30分間、RTでさらに30分間撹拌した。次に、メタノール1mLを加え、溶液を減圧下に濃縮した。分取RP-HPLC精製（25：75MeCN：H₂Oで10分間と次に、70分間の直線傾斜で100%MeCNへの傾斜溶離）を行って、純粋な実施例14の化合物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z：667.4 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC：R_f=0.67分（1：9：90NH₄OH：MeOH：CHCl₃）。HPLC：t_R=4.60分、1：1MeCN：H₂O、1.5mL/分、ゾルボックス（登録商標）RX-8）。

【0225】

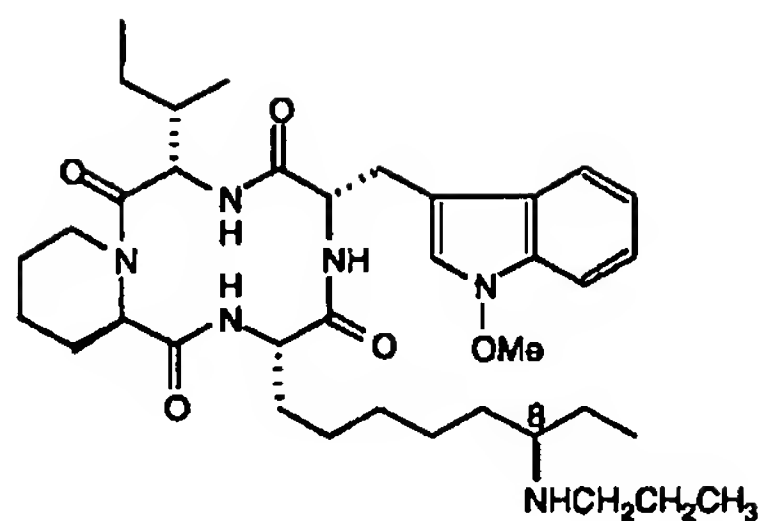
実施例15

【0226】
【化42】



【0227】
最初に、RTでアピシジン60mgのMeOH(0.5mL)溶液に、i)ピリジン1mL、ii)エタノールアミン40μL、iii)氷HOAc(pH約5.0)60μLおよびiv)粉末4Åシーブスを加えることで、実施例15の化合物を製造した。溶液を冷却して0℃とし、NaCNBH₃7.9mgを加えた。2時間後、溶液を昇温させてRTとし、12時間経過させた。溶液を、溶出液として1:1CH₂Cl₂:MeOHを用いてセライト濾過剤(Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsinから市販)で濾過し、減圧下に容量を低減し、飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。1:1MeCN:H₂Oから100%MeCNの傾斜溶離を用いる分取RP-HPLCによって、純粋な実施例15の化合物4.2mgを得た。そうして得られた生成物について、¹H NMRおよびMS[m/z:669(M⁺+1)]によって特性決定を行った。

【0228】
実施例16
【0229】
【化43】



【0230】

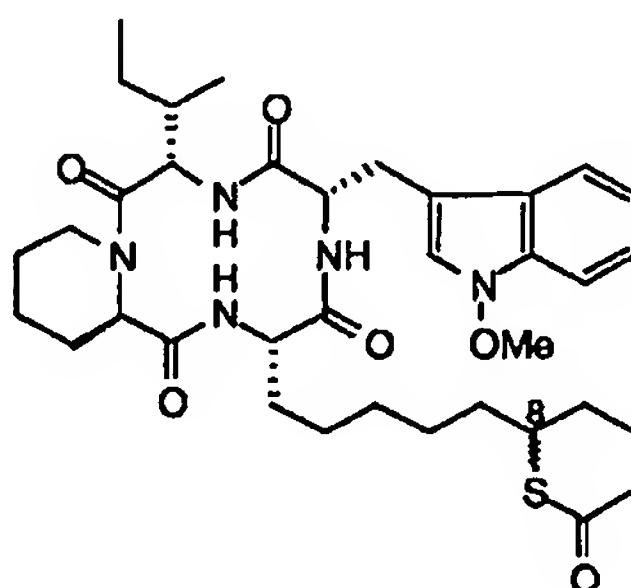
実施例15と同様にして、実施例16の化合物を製造した。RTでアピシジン60mgのMeOH（0.5mL）溶液に、i）ピリジン2mL、ii）プロピルアミン0.5mL、iii）氷HOAc（pH約4.5）1mLおよびiv）粉末4Åシーブスを加えた。溶液を冷却して0℃とし、NaCNBH₃ 60mgを加えた。2時間後、溶液を昇温させてRTとし、12時間経過させた。溶液を、溶出液として1：1CH₂Cl₂：MeOHを用いてセライト濾過し、減圧下に容量を低減し、飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として2：18：80 NH₄OH：MeOH：CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC（1500μmプレート1枚）を行って、純粋な実施例16の化合物を得た。そうして得られた純粋な実施例16の化合物について、¹H NMRおよびMS [m/z：667（M⁺+1）]によって特性決定を行った。

【0231】

実施例17

【0232】

【化44】



【0233】

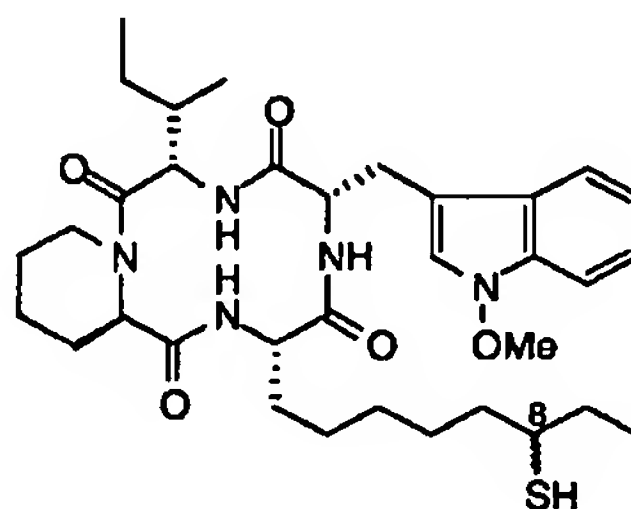
実施例17の化合物を製造するため、実施例10のC8-トシレート化合物18.1mgの95%EtOH(3mL)溶液に、KSAc 32mgを加えた。溶液を70℃で3時間加熱した。溶液を冷却してRTとし、飽和NH₄Cl(水溶液)を加えた。次に、溶液をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶液を濾過し、溶媒留去して乾固させた。展開液として3:7アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(1000μmプレート1枚)によって、純粋な実施例17の生成物3.4mgを得た。それを¹H NMRで特性決定した。

【0234】

実施例18

【0235】

【化45】



【0236】

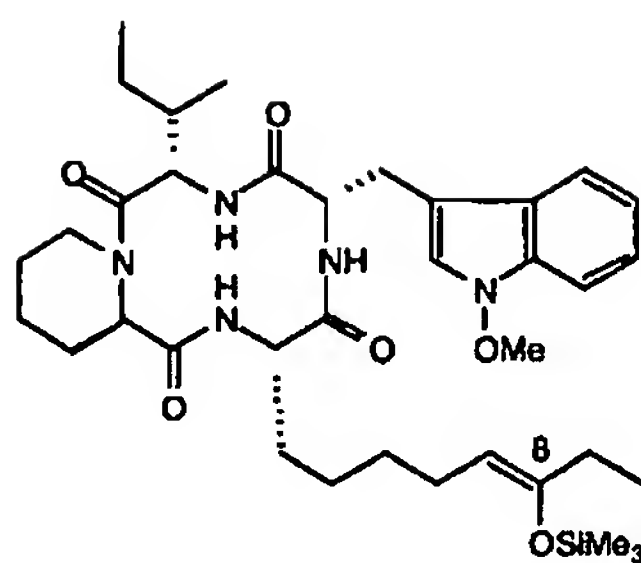
実施例18の化合物を製造するため、実施例17のC8-チオアセテート化合物3.4mgをRTで、NaOMeの2M MeOH溶液0.2mLに入れ、3時間経過させた。溶液を飽和NH₄Cl(水溶液)に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶液を濾過し、溶媒留去して乾固させ、RP-HPLC後に純粋な実施例18の化合物を得た。そうして得られた実施例18の化合物を¹H NMRで特性決定した。

【0237】

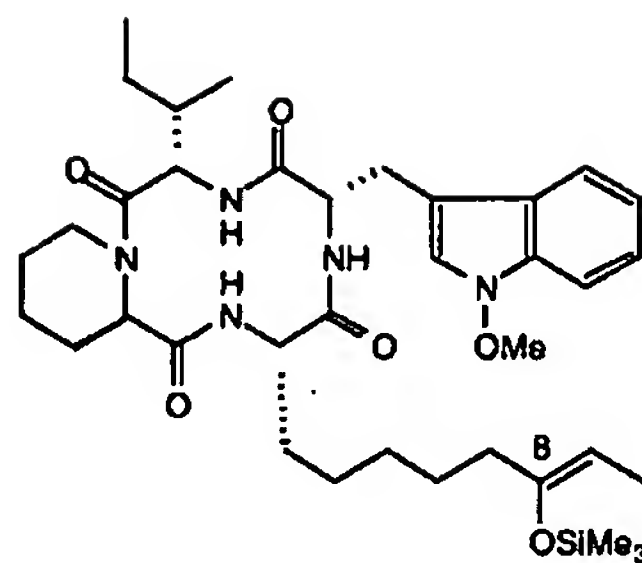
実施例19Aおよび19B

【0238】

【化46】



実施例 19a



実施例 19b

【0239】

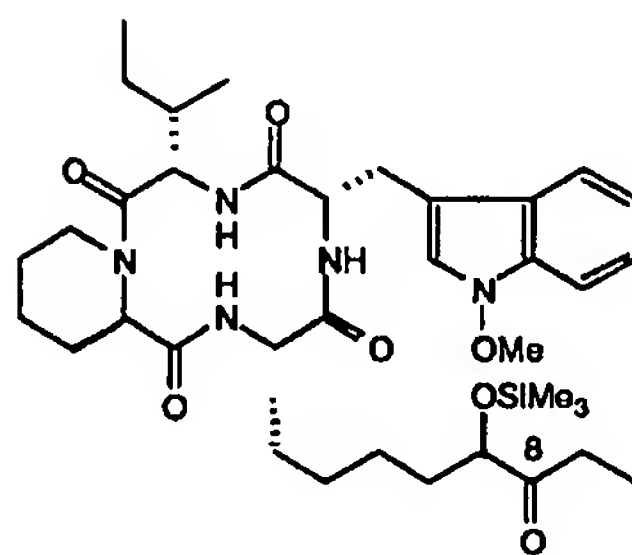
以下の手順によって、実施例19aおよび19bの化合物を製造した。得られる溶液が均一となるまで、アピシジン50mgをTHF 5mL中50℃で加熱した。溶液を冷却して-78℃とし、直ちにカリウムヘキサメチルジシラザンの0.5Mトルエン溶液800μLを加えた。5分後、THF (1mL) 溶液としてのTMSCl 40Lを加えた。-78℃で10分後、飽和NaHCO₃ 5mLを加えることで反応停止した。次に、溶液を最初にEtOAcで抽出し、次にCH₂Cl₂で抽出して、Na₂SO₄で脱水した。実施例19aの化合物および実施例19bの化合物の粗混合物を、それ以上精製せずに次の反応に用いた。粗収量は74mg (145%)であった。その混合物は¹H NMRで特性決定した。TLC: R_f=0.52 (1:2アセトン:ヘキサン)。

【0240】

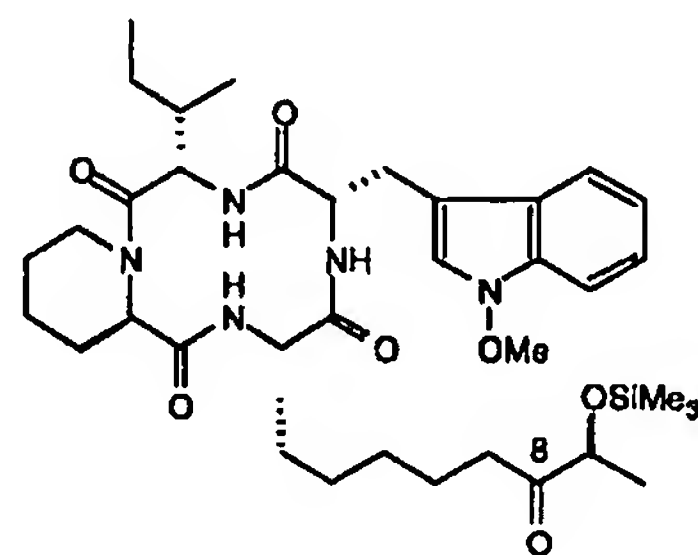
実施例20Aおよび20B

【0241】

【化47】



実施例 20a



実施例 20b

【0242】

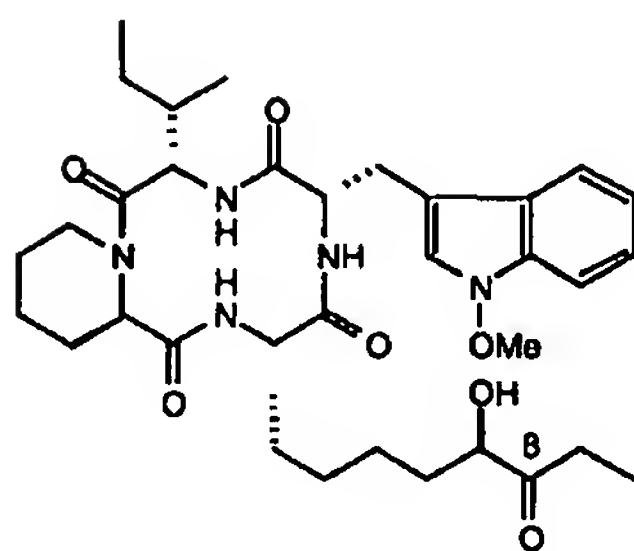
実施例20aおよび20bの化合物を製造するため、実施例19aの化合物であるシクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-トリメチルシロキシ-7-エン-デカノイル) および実施例19bの化合物であるシクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-トリメチルシロキシ-8-エン-デカノイル) の粗約1:1混合物をRTでCH₂Cl₂ 5mLに入れ、それに固体NaHCO₃ 200mgを加えた。その溶液に、85%MCPBA 20mgを加えた。5分後、1:1飽和Na₂S₂O₃:飽和NaHCO₃で反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。それによって、溶離液として4:1ヘキサン:アセトンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、実施例20aの化合物シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-7-トリメチルシロキシ-デカノイル) および実施例20bの化合物シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9-トリメチルシロキシ-デカノイル) の純粋な混合物43mgを得た。混合物を¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f=0.33 (1:2アセトン:ヘキサン)。

【0243】

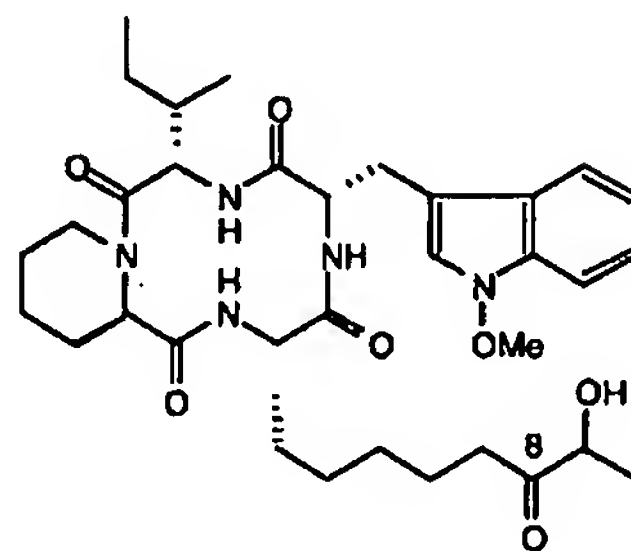
実施例21Aおよび21B

【0244】

【化48】



実施例 21a



実施例 21b

【0245】

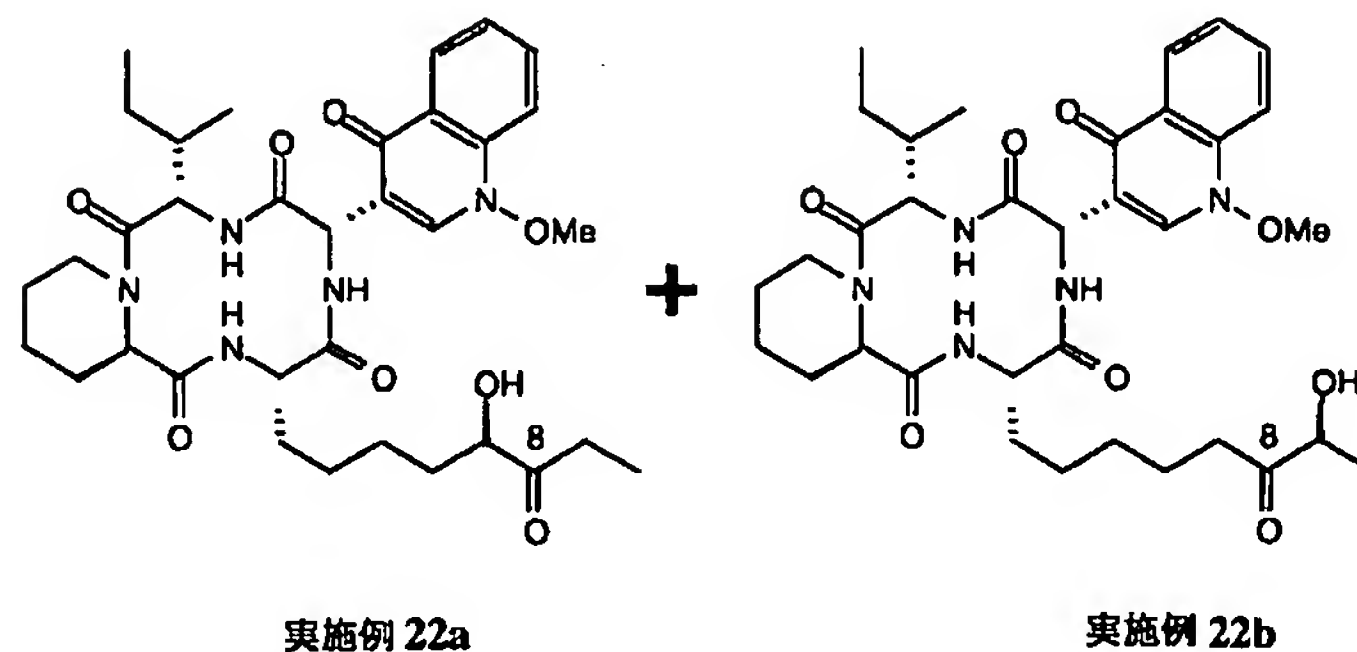
以下の手順によって、実施例 21 a および実施例 21 b の化合物を製造した。
 実施例 20 a の化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-7-トリメチルシロキシーデカノイル)
 および実施例 20 b の化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9-トリメチルシロキシーデカノイル) の 1 : 1 混合物 43 mg の THF (4 mL) 溶液に RT で、 $n\text{Bu}_4\text{NF}$ の 1 M THF 120 μL を加えた。RT で 20 分後、溶媒を減圧下に留去し、後処理を行わずに、粗混合物を 6 : 4 MeCN : H_2O を用いる RP-HPLC によって精製した。得られた実施例 21 a および 21 b の純粋な混合物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 657.2 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$)] によって特性決定した。TLC : $R_f = 0.14$ (1 : 2 アセトン : ヘキサン)。

【0246】

実施例 22 A および 22 B

【0247】

【化 49】



【0248】

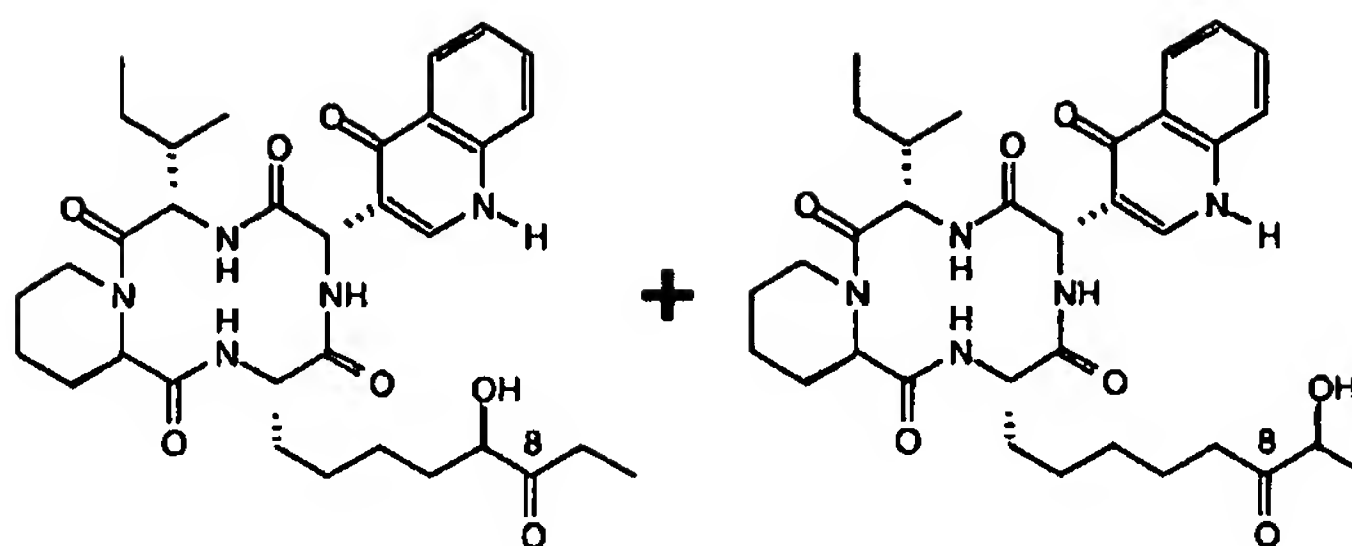
実施例 19 ~ 21 の手順に従って、実施例 22 a および 22 b の化合物の純度 95% 混合物を製造し、 ^1H NMR によって特性決定した。

【0249】

実施例 23 A および 23 B

【0250】

【化 50】



実施例 23a

実施例 23b

【0251】

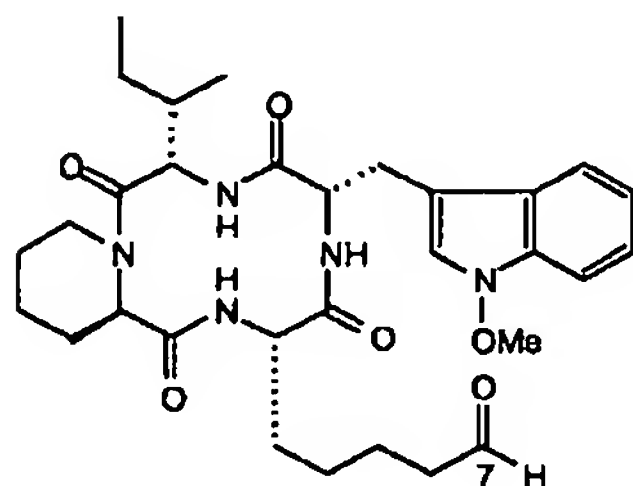
実施例 19～21 の手順に従って、実施例 23 a および 23 b の化合物の純度 95% 混合物を製造し、 ^1H NMR によって特性決定した。

【0252】

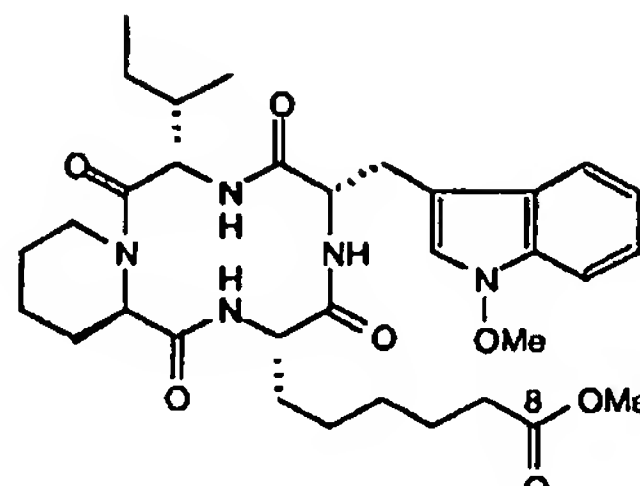
実施例 24 A および 24 B

【0253】

【化 51】



実施例 24a



実施例 24b

【0254】

実施例 21 a および 21 b の化合物の約 1 : 1 混合物 10 mg の Me OH (3 mL) 溶液に 0℃ でピリジン 10 mL を加え、次に $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 10 mg を加えることで、実施例 24 a および 24 b を製造した。10 分後、溶液に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2 mL を加えて反応停止し、ブライン約 2 mL で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 2 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲル (500 μm プレート) での分取 TLC 後に、分離された純粋な生成物を得た。

【0255】

実施例24aの化合物シクロ (N-*O*-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-オキソ-ヘプタノイル) (5.5mg) を、¹H NMRおよびMS [m/z : 582.2 (M^++1)] によって特性決定した。TLC: R_f =0.16 (1:2アセトン:ヘキサン)。

【0256】

実施例24bの化合物シクロ (N-*O*-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-カルボキシメチル-ヘプタノイル) (6.5mg) を、¹H NMRおよびMS [m/z : 626.3 (M^++1)] によって特性決定した。TLC: R_f =0.23 (1:2アセトン:ヘキサン)。

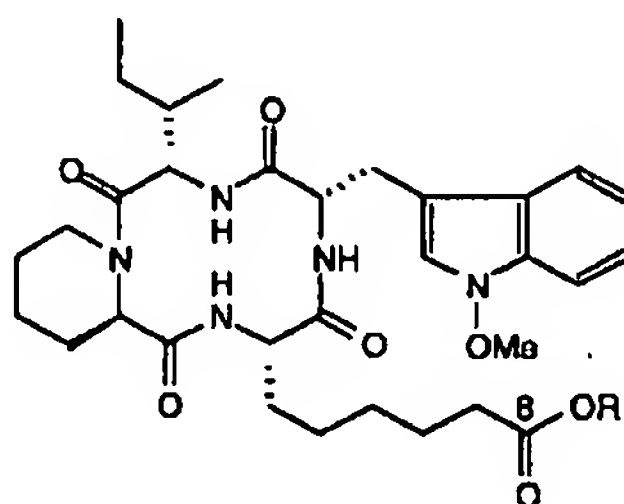
【0257】

実施例25A~25D

実施例24bの手順に従って、実施例25a~25dの化合物を製造した。実施例21aおよび21bの化合物を原料とし、溶媒として適切なアルコールを用いて、以下の誘導体を製造し、NMRおよび質量分析によって分析を行った。

【0258】

【化52】



【0259】

【表5】

表 4

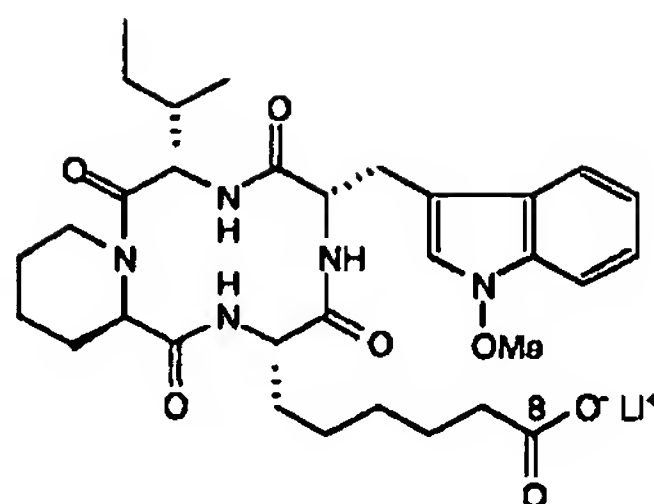
実施例	R 基	質量スペクトラム
25a	Et	640.5 (M^++1)
25b	nPr	654.4 (M^++1)
25c	nBu	668.3 (M^++1)
25d	iPr	654.4 (M^++1)

【0260】

実施例 26

【0261】

【化53】



【0262】

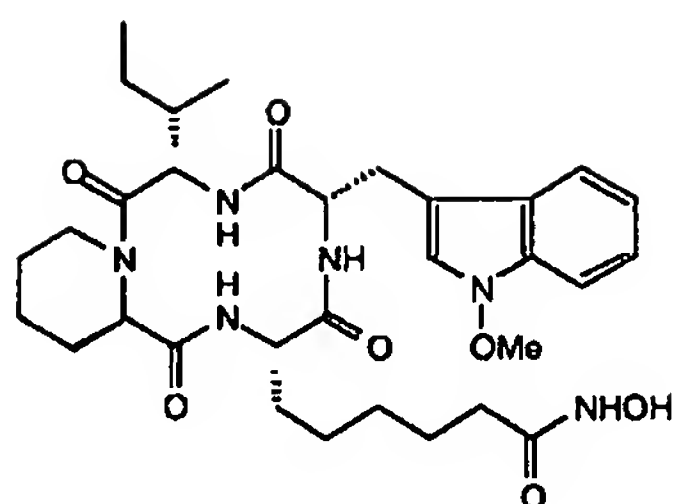
以下の手順によって、実施例26の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピペリン-2-アミノ-7-カルボキシメトキシ-ヘプタノイル）41mgの3：1：1 THF：MeOH：H₂O（4 mL）溶液に0℃で、1M LiOH 100μLを加えた。溶液を1時間攪拌し、追加の1M LiOH 300μLを加えた。12時間後、後処理を行わず、傾斜溶離（5：95MeCN：H₂Oで平衡としたカラムで、25：75MeCN：H₂Oで40分間と、次に20分間かけて100%MeCNとする傾斜を使用、流速10mL／分）を用いる分取RP-HPLC後に、純粋な実施例26の生成物33mgを得た。実施例26の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z：629.2 (M⁺+NH₄)] によって特性決定した。HPLC：t_R=1.98分、45：55MeCN：H₂O、1.5mL／分、ソルバックス（登録商標）RX-8）。

【0263】

実施例 27

【0264】

【化54】



【0265】

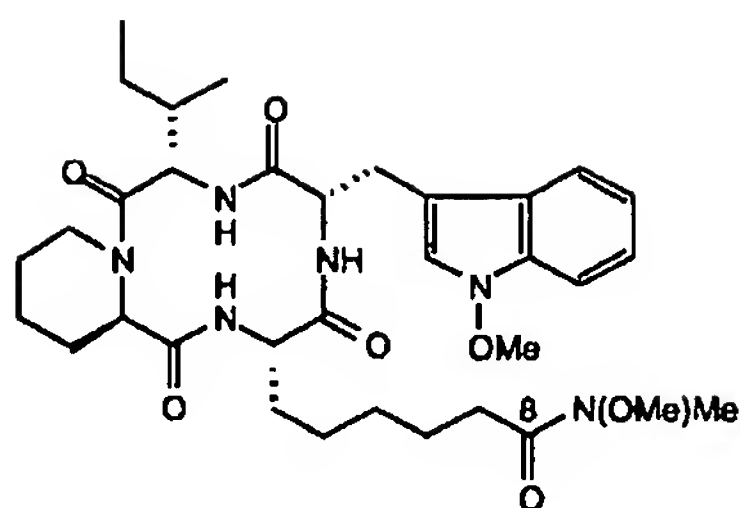
以下の手順によって、実施例27の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-トリプトファン-D-ピロリジン-2-アミノ-7-カルボキシーヘプタノイル）・リチウム塩15mgのDMF（3mL）中混合物にRTで、 $\text{H}_2\text{NOSi}(\text{Me})_2\text{tBu}$ 5.4mgおよびEDC・HCl 7mgを加えた。RTで2時間後、追加の $\text{H}_2\text{NOSi}(\text{Me})_2\text{tBu}$ 15mgおよびEDC・HCl 14mgを加え、溶液を終夜撹拌した。氷HOAc 5滴およびMeOH 1mLを加えることで反応停止した。溶液をブラインに投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物について、傾斜溶離（1：3：96 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ から1：4：95 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ 、そして1：9：90 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ ）を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーを行った。クロマトグラフィー取得物に存在する少量のEDU不純物を除去するため、生成物を CHCl_3 2mLおよび10%HOAc水溶液2mLに溶かした。5分後、水層を傾斜法によって除去し、洗浄をさらに2回繰り返して、純粋な実施例27の生成物5.5mgを得た。純粋な実施例27の生成物は、 $\text{Fe}(\text{III})\text{Cl}_3$ 染色を用いるヒドロキサム酸について、染色陽性（紫色-橙赤色）であった。生成物は、 ^1H NMRおよびMS [m/z ：627.3 (M^++1)] によって特性決定した。TLC： $R_f=0.26$ （1：9：90 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ ）。

【0266】

実施例28

【0267】

【化55】



【0268】

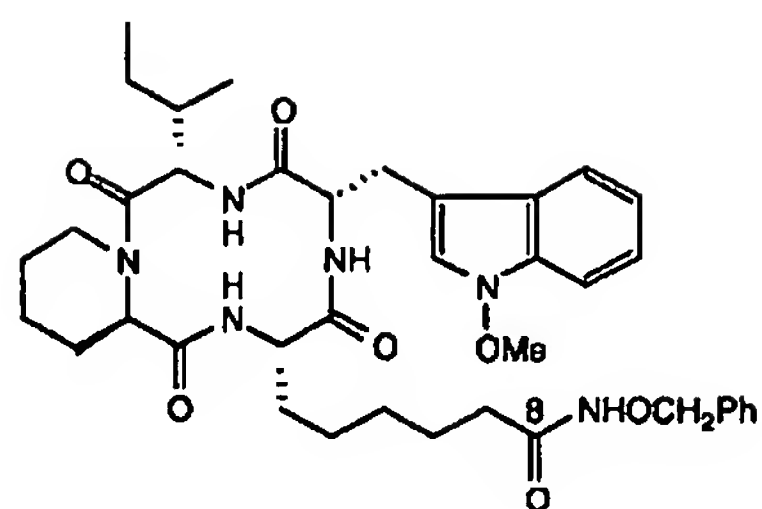
以下の手順によって、実施例28の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピロリジン-2-アミノ-7-カルボキシーヘプタノイル）・リチウム塩30mgのDMF（1mL）中混合物にRTで、HCl・HN（OMe）Me 47mg、DMAP 2mg、HOBT（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物）7mgおよびDIEA（Et₂NiPr）90μLを加え、次にEDCI（1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩）12mgを加えた。36時間後、溶液をブラインに投入し、2N HClでpH約4.0の酸性とし、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1：3：96NH₄OH：MeOH：CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、精製された実施例28の化合物29.6mgを得て、¹H NMRおよびMS [m/z：655.3（M⁺+1）]によって特性決定した。TLC：R_f=0.39（1：3：96NH₄OH：MeOH：CHCl₃）。HPLC：t_R=3.90分（62：38MeCN：H₂O、1.5mL/分、ソルバックス（登録商標）RX-8）。

【0269】

実施例29

【0270】

【化56】



【0271】

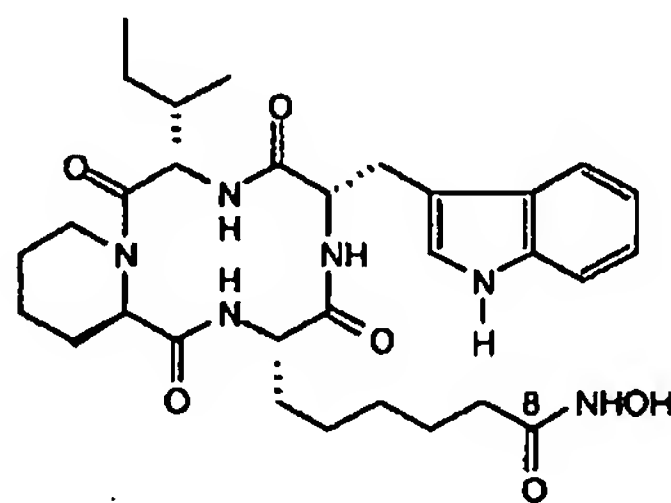
以下の手順によって、実施例29の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピロリジン-2-アミノ-7-カルボキシーヘプタノイル）150mgのCH₂Cl₂（14mL）中混合物に0℃で、HCl・H₂NCH₂Ph 78mg、DIEA 0.13mL、HOBT 33mg、DMAP 2mgおよびBOP 108mgを加えた。0℃で1時間、RTで12時間後、溶液を飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として5：95MeOH：CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC（1000μmプレート5枚）後に、純粋な実施例29の化合物137mgを得て、¹H NMRによって特性決定した。TLC：R_f=0.62（5：95MeOH：CHCl₃）。HPLC：t_R=7.46分（45：55MeCN：H₂O、1.5mL/分、ソルバックス（登録商標）RX-8）。

【0272】

実施例30

【0273】

【化57】



【0274】

以下の手順によって、実施例30の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチ

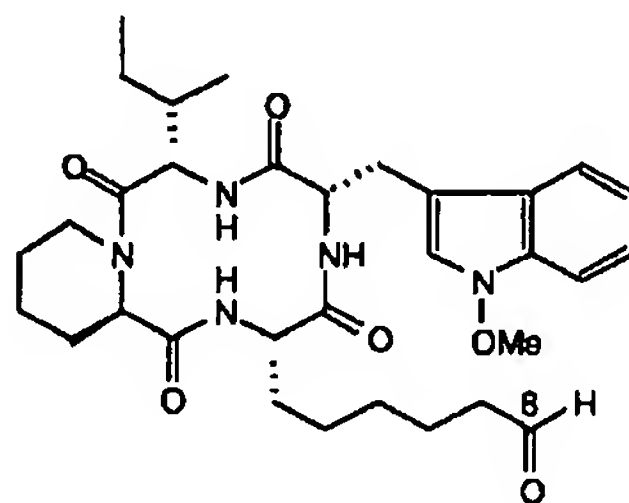
ル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(N-ベンジルオキシ-カルボキサミド)-ヘプタノイル) 130mgのMeOH(5mL)中混合物にRTで、5%Pd/Cを加え、H₂雰囲気(風船圧)とした。12時間後、Pd(OH)₂ 10mgを加え、反応をさらに2時間続けた。触媒を、溶出液としてMeOHを用いてセライト濾過し、溶液を減圧下に濃縮した。傾斜溶離(5:95MeCN:H₂Oで5分間と、次に55分間かけての傾斜で50:50MeCN:H₂Oへ)を用いるRP-HPLC精製後に、純粋な実施例30の生成物を得た。純粋な実施例30の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 597.5 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC: R_f=0.11(1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。HPLC: t_R=10.65分(2分間かけての5:95MeCN:H₂Oから1:1MeCN:H₂Oへの傾斜、1.0mL/分、ゾルボックス(登録商標)RX-8)。

【0275】

実施例31

【0276】

【化58】



【0277】

以下の手順によって、実施例31の化合物を製造した。シクロ(N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(N-O-メチル-N-メチル-カルボキサミド)-ヘプタノイル) 100mgのTHF(2mL)中混合物に0℃で、CH₂=CHMgBrの1M Et₂O溶液(150μL)を加えた。0℃で15分後、溶液を冷却して-78℃とし、飽和NH₄Cl 1mLを加えることで反応停止した。溶液をブラインに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:2アセトン:ヘキサン

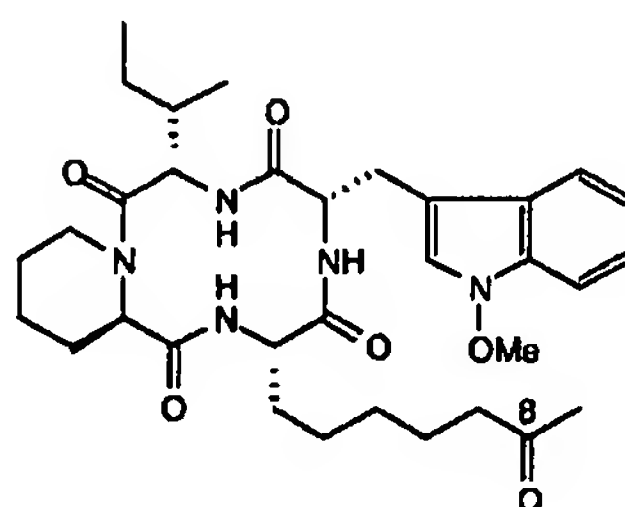
を用いるシリカゲルピペット層で生成物を部分的に精製した。展開液として1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC (250 μmプレート1枚) 後、純粋な実施例31の化合物2.1 mgを得て、¹H NMRおよびMS [m/z : 596.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.57 (1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0278】

実施例32

【0279】

【化59】



【0280】

以下の手順によって、実施例32の化合物を製造した。シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7- (N-メトキシ-N-メチル-カルボキサミド) -ヘプタノイル) 7 mgのTHF (1 mL) 中混合物に0℃で、MeMgBrの1M Et₂O溶液 (55 μL) を加えた。溶液を飽和NH₄Clに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として4 : 6アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取TLC (500 μmプレート1枚) 後、純粋な実施例32の化合物4.3 mgを得た。純粋な実施例32の化合物を¹H NMRおよびMS [m/z : 610.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.22 (1 : 2アセトン : ヘキサン)。HPLC : t_R = 4.51分 (1 : 1 MeCN : H₂O, 1.5 mL/分、ソルバックス (登録商標) RX-8)。

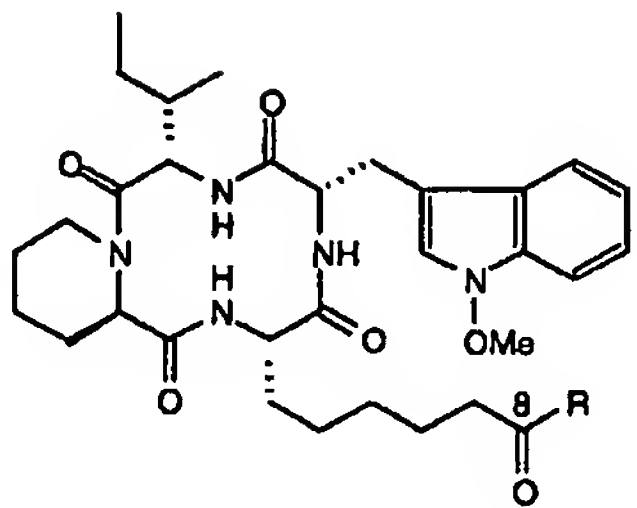
【0281】

実施例33A~33C

実施例 26～34 に記載の手順に従って、下記の誘導体を製造した。

【0282】

【化60】



【0283】

【表6】

表 5

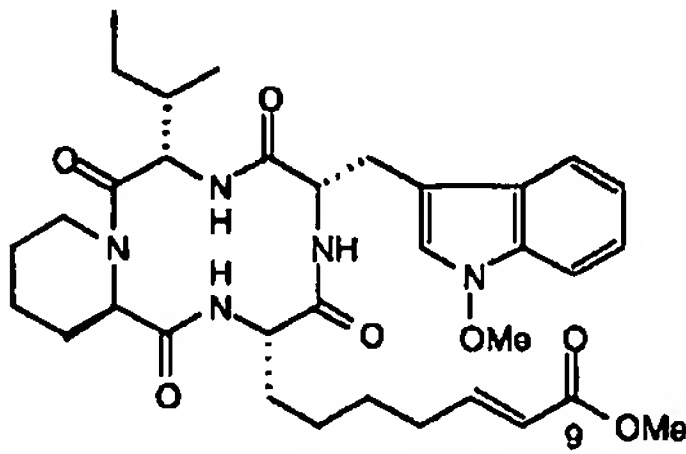
実施例	R 基	質量スペクトラム
32	Me	610.3 ($M^+ + 1$)
33a	nPr	638.5 ($M^+ + 1$)
33b	iPr	638.5 ($M^+ + 1$)
33c	Ph	672.5 ($M^+ + 1$)

【0284】

実施例 34

【0285】

【化61】



【0286】

以下の手順によって、実施例 34 の化合物を製造した。シクロ（N－O－メチル－L－Trp－L－Ile－D－Pip－L－2－アミノ－7－オキソ－ヘプタノイル）25mg、無水LiCl 11mg および (MeO)₂P(O)CH

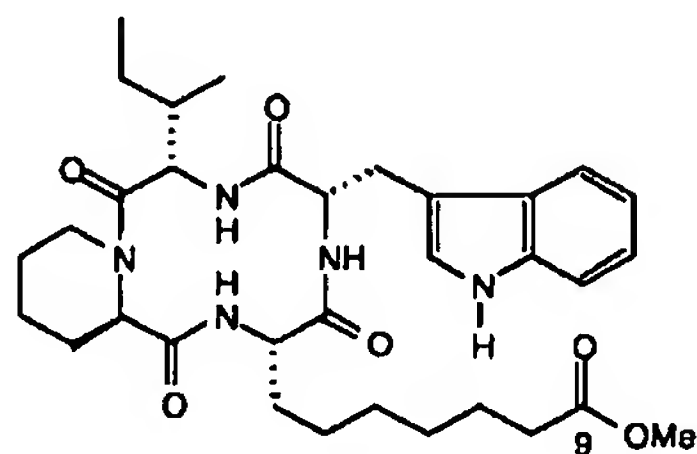
CO_2Me 21 mLのMeCN (2.5 mL) 溶液にRTで、DIEA 4.2 mLを加えた。2時間後、溶液を飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、純粋な実施例34の生成物を得た。純粋な実施例34の化合物を ^1H NMRおよびMS [m/z : 638.2 (M^++1)] によって特性決定した。TLC: $R_f=0.38$ (1:2アセトン:ヘキサン)。HPLC: $t_R=5.09$ 分 (1:1 MeCN: H_2O , 1.5 mL/分、ソルパックス (登録商標) RX-8)。

【0287】

実施例35

【0288】

【化62】



【0289】

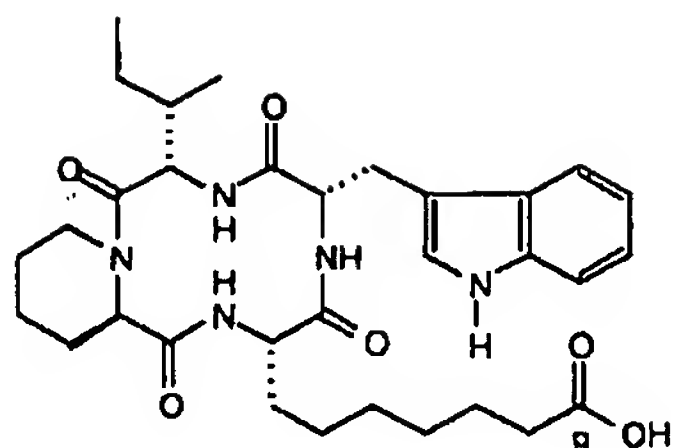
以下の手順によって、実施例35の化合物を製造した。シクロ (N-オーメチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピペリン-2-アミノ-7,8-デヒドロ-8-カルボメトキシオクタノイル) 35 mgの1:1 THF:MeOH (4 mL) 溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ を加え、 H_2 雰囲気 (風船圧) とした。12時間後、触媒を濾去し、溶離液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、純粋な実施例35の生成物11.7 mgを得た。純粋な実施例35の化合物を ^1H NMRによって特性決定した。TLC: $R_f=0.21$ (1:2アセトン:ヘキサン)。HPLC: $t_R=3.84$ 分 (55:45 MeCN: H_2O , 1.5 mL/分、ソルパックス (登録商標) RX-8)。

【0290】

実施例 36

【0291】

【化63】



【0292】

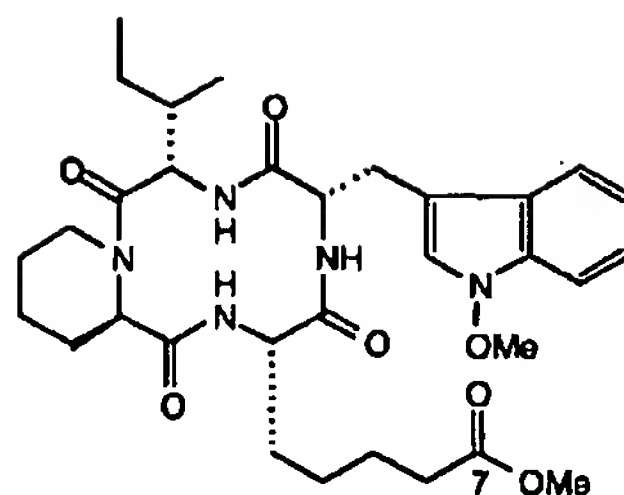
以下の手順によって、実施例36の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-カルボメトキシオクタノイル）10.6mgの3:1:1 THF:MeOH:H₂O（1mL）中混合物に0℃で、1M LiOH 15mLを加えた。溶液を0℃で1時間、RTで6時間、4℃で3日間攪拌し、追加の1M LiOH 30mLを加えた。さらに8時間後、溶媒を強いN₂気流を用いて除去して、後処理を行うことなく、分取RP-HPLC（2:8 MeCN:H₂Oで10分間、次に60分間かけて100% MeCNとする傾斜を用いる傾斜溶離）を用いて精製することで、純粋な実施例36の生成物を得た。純粋な生成物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 596.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。HPLC: t_R=2.89分（3:7 MeCN:H₂O、1.5mL/分、ソルバックス（登録商標）RX-8）。

【0293】

実施例 37

【0294】

【化64】



【0295】

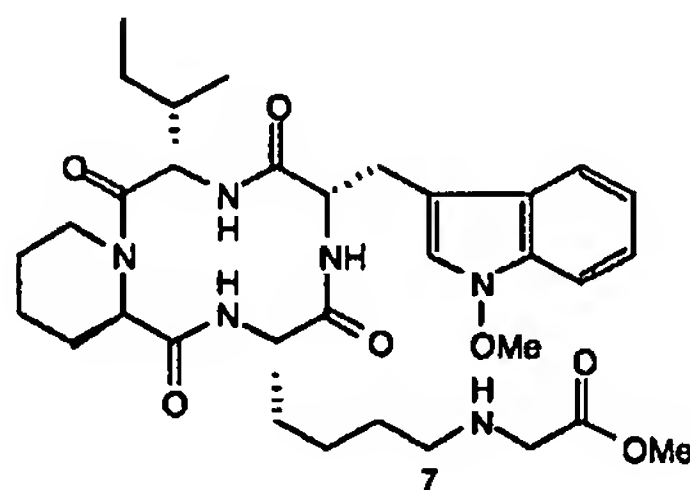
以下の手順によって、実施例37の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピペリン-2-アミノ-7-オキソ-ヘプタノイル）25mgのDMF（1.25mL）溶液にRTで、MeOH 0.25mLを加え、次にPDC 67.5mgを加えた。溶液を3.5時間攪拌してから、溶離液としてMeOHを用い、最上層を約1.27cm（0.5インチ）のセライト層とする約2.54cm（1インチ）のシリカゲルで濾過した。展開液として5:95MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC（1000μmプレート2枚）後に、純粋な実施例37の生成物9mgを得た。純粋な実施例37の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 612.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC: R_f=0.24（1:2アセトン:ヘキサン）。HPLC: t_R=9.41分（45:55MeCN:H₂O、1.5mL/分、ソルバックス（登録商標）RX-8）。

【0296】

実施例38

【0297】

【化65】



【0298】

エチルアミンに開けてグリシン酸メチルを用い、実施例15および図式111

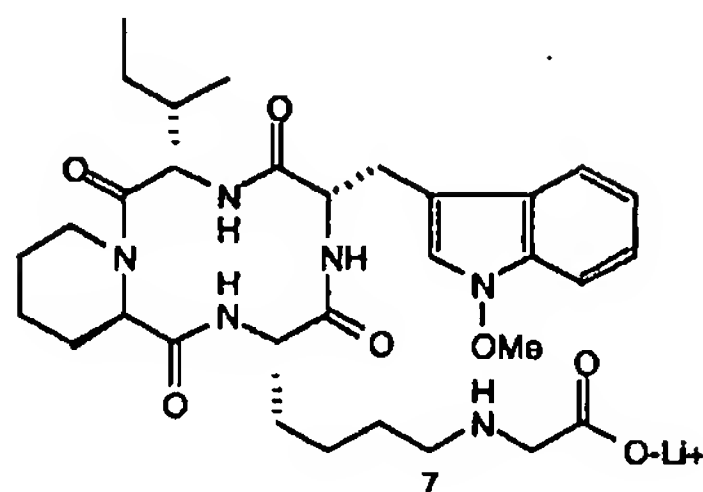
の手順を行うことで、実施例 38 の化合物を製造し、 ^1H NMR および MS [$m/z : 655.0 (M^+ + 1)$] によって特性決定した。

【0299】

実施例 39

【0300】

【化66】



【0301】

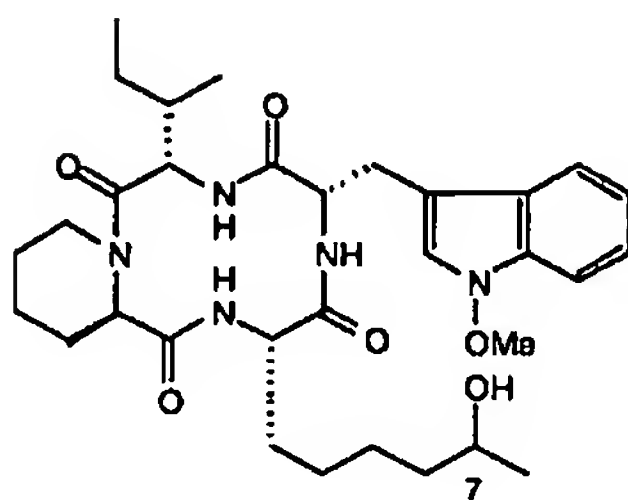
実施例 36 の手順に従い、実施例 38 のメチルエステルを原料として実施例 39 の化合物を製造し、 ^1H NMR および MS [$m/z : 641.4 (M^+ + 1)$] によって特性決定した。

【0302】

実施例 40

【0303】

【化67】



【0304】

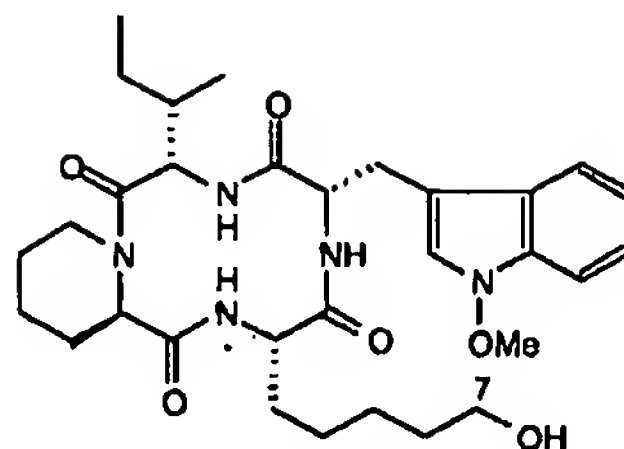
実施例 32 の化合物を原料として用い、実施例 7 の手順に従って実施例 40 の化合物を製造し、 ^1H NMR および MS [$m/z : 598.3 (M^+ + 1)$] によって特性決定した。

【0305】

実施例 4 1

【0306】

【化68】



【0307】

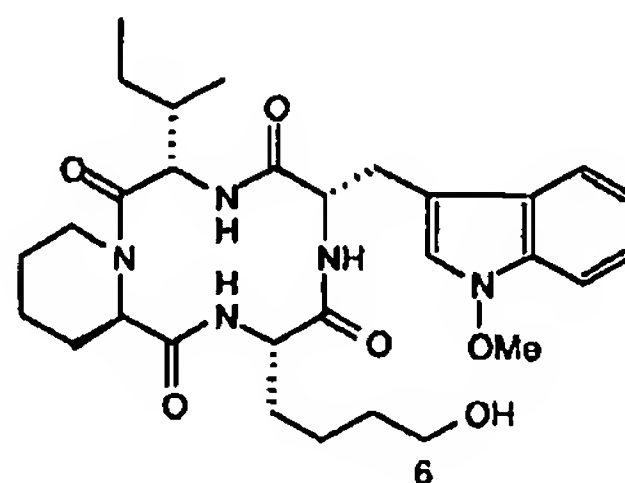
実施例 7 の手順に従って実施例 2 3 の化合物の C 7 -アルデヒドを変換することで実施例 4 1 の化合物を製造し、 ^1H NMR および MS $[m/z : 584.2 (M^+ + 1)]$ によって特性決定した。

【0308】

実施例 4 2

【0309】

【化69】



【0310】

以下の 2 つの方法によって実施例 4 2 の化合物を製造した。

【0311】

方法 A

実施例 7 の手順に従い、シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-オキソ-ヘプタノイル) 64 mg の 1 : 1 T HF : EtOH (1 mL) 溶液に 0℃ で NaBH_4 2.1 mg を加えることで、実施例 5 8 a の化合物の C 6 -アルデヒドを実施例 4 2 の化合物に変換した。

1時間後、得られた溶液を飽和 NH_4Cl に投入し、 CH_2Cl_2 および3:7 $i\text{PrOH}:\text{CHCl}_3$ (1回) によって十分に抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLCに従って(500 μm プレート1枚)、純粋な実施例42の化合物を得た。実施例42の化合物は、 ^1H NMRおよびMS [m/z : 570 (M^++1)] によって特性決定した。

【0312】

方法B

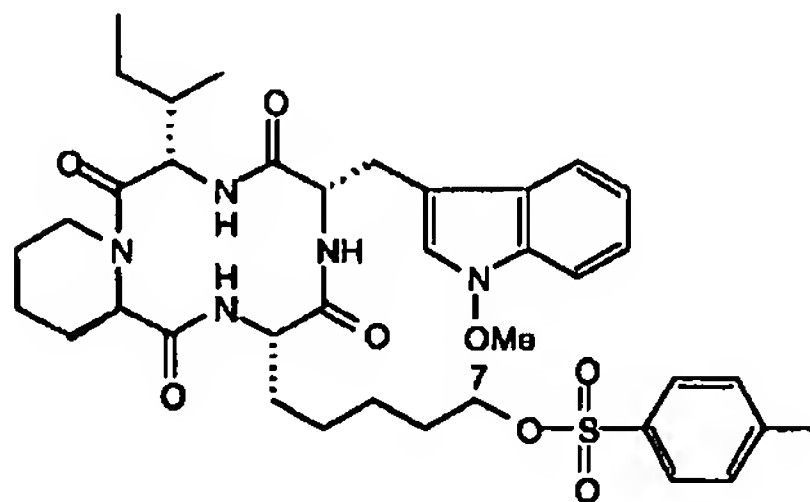
実施例55aおよび55bの化合物であるアピシジンの6, 7-および9, 10-エノンの約1:1混合物7.3mgを CH_2Cl_2 1mLに -78°C で入れた。青色が消えなくなるまで、溶液にオゾンを吹き込んだ。強い窒素ガスを用いて過剰のオゾンを除去した。その溶液に、 NaBH_4 3.6mgの1:1 $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (120 μL) 中混合物を加え、冷却浴を外し、溶液を終夜経過させた。溶液を飽和 NH_4Cl (水溶液) に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC精製(500 μm プレート1枚)を行って、純粋な実施例42の化合物を得た。

【0313】

実施例43

【0314】

【化70】



【0315】

以下の手順によって実施例43の化合物を製造した。実施例41の化合物であるシクロ(N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-ア

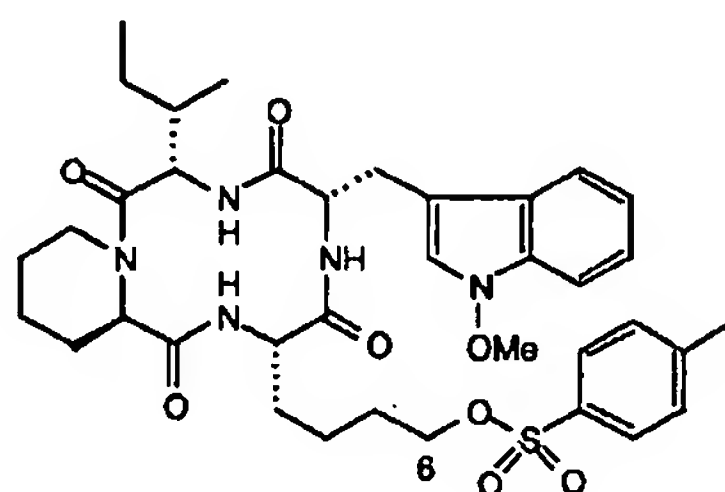
ミノ-7-ヒドロキシ-ヘプタノイル) 32 mg の CH_2Cl_2 (2.5 mL) 溶液に 0℃で、DIEA 27 μL 、触媒量の DMAP および無水トルエンスルホン酸 36 mg を加えた。0℃で1時間およびRTで12時間後、溶液を飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでの分取 TLC (1000 μm プレート 2 枚) によって、純粋な実施例 43 の生成物 20 mg を得て、 ^1H NMR および MS [m/z : 755.5 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$)] によって特性決定した。TLC : $R_f = 0.58$ (1 : 3 : 96 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$) 。

【0316】

実施例 44

【0317】

【化71】



【0318】

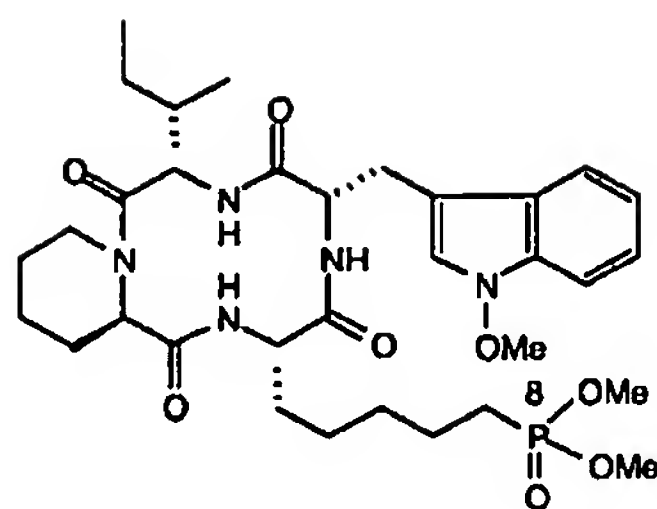
実施例 43 の手順に従って、実施例 42 の化合物シクロ (N-オ-メチルーL- Trp -L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-ヒドロキシ-ヘキサノイル) から実施例 44 の化合物を製造し、 ^1H NMR および MS [m/z : ??? ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$)] によって特性決定した。

【0319】

実施例 45

【0320】

【化72】



【0321】

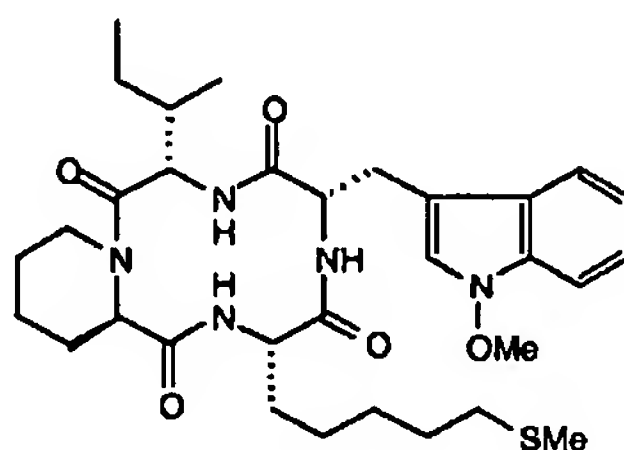
以下の手順によって実施例45の化合物を製造した。(MeO)₂P(O)H 9 μLのTHF (350 μL)に室温で、注射器を用いて95%NaH 2.5 mgを加え、溶液を20分間加熱還流した。溶液を冷却してRTとし、シクロ(N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(パラトルエンスルホニル)-ヘプタノイル) 25 mgをTHF (350 μL)溶液として加え、2時間加熱還流し、冷却してRTとし、12時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC (1000 μmプレート1枚)によって、純粋な実施例45の生成物4.1 mgを得た。その純粋な生成物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 676 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0322】

実施例46

【0323】

【化73】



【0324】

以下の手順によって実施例46の化合物を製造した。シクロ(N-オ-メチル

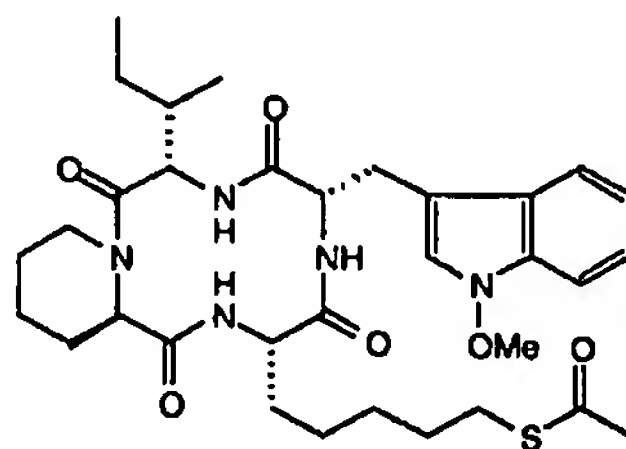
$\text{--L--Trp--L--Ile--D--Pip--L--2--アミノ--7--}$ (パラトルエンスルホニル) --ヘプタノイル 5 mg の DMF (1 mL) 溶液に RT で Na SM e 5 mg を加えた。2 時間後、溶液をブラインに投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 2 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取 TLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 46 の生成物を得た。その純粋な生成物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 614.5 (M^++1)] によって特性決定した。TLC : $R_f = 0.33$ (1 : 2 アセトン : ヘキサン)。

【0325】

実施例 47

【0326】

【化74】



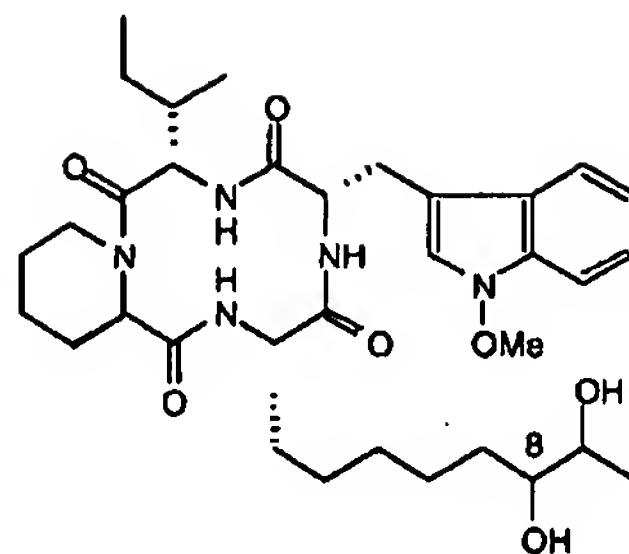
【0327】

以下の手順によって実施例 47 の化合物を製造した。シクロ (N- O -メチル $\text{--L--Trp--L--Ile--D--Pip--L--2--アミノ--7--}$ (パラトルエンスルホニル) --ヘプタノイル 5 mg の DMF (1 mL) 溶液に RT で Na S A c 5 mg を加えた。2 時間後、溶液をブラインに投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 2 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取 TLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 47 の生成物を得た。その純粋な生成物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 642.5 (M^++1)] によって特性決定した。TLC : $R_f = 0.22$ (1 : 2 アセトン : ヘキサン)。

【0328】

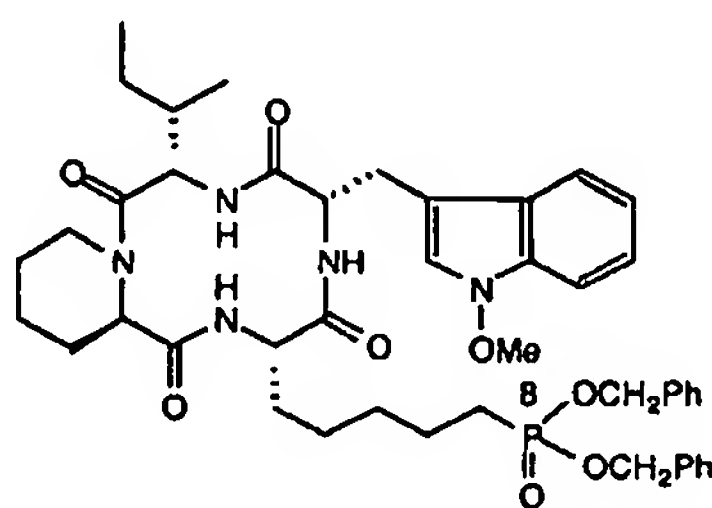
実施例 48

【0329】
【化75】



【0330】
実施例22bの化合物を原料とし、実施例7に関して記載の手順に従って、実施例48の化合物を製造した。実施例22bの化合物のC8ケトン基を水酸基に変換することで、実施例48の化合物を形成し、それを¹H NMRによって特性決定した。

【0331】
実施例49
【0332】
【化76】



【0333】
以下の手順によって実施例49の化合物を製造した。リン酸ジベンジル63 μLのTHF (1 mL) 溶液を、注射器を用いて95%NaH 7 mgに加え、溶液を20分間加熱還流した。混合物を冷却してRTとし、シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-(パラトルエンスルホニル)-オクタノイル) 70 mgをTHF (1 mL) 溶液として加えた。得られた白色の不均一溶液を2時間加熱還流し、次にRTで12時間経過させ

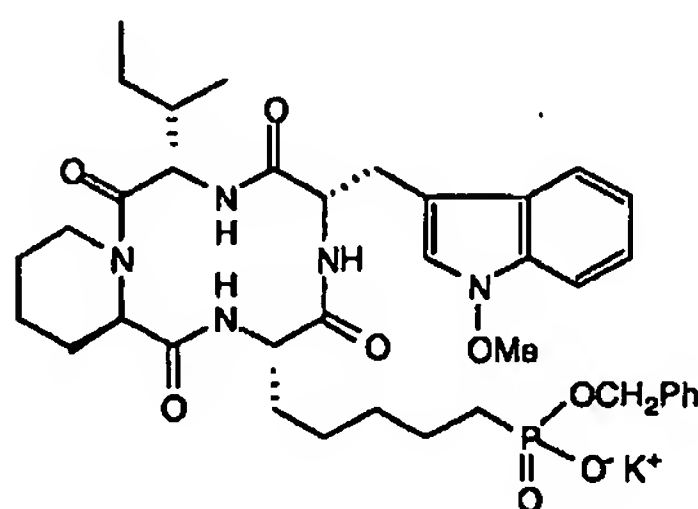
た。溶液を水に加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:3:96 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのPTLC (1500 μm プレート1枚) によって、純粋な実施例49の生成物26mgを得た。その生成物を、 ^1H NMRおよびMS [m/z : 828 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0334】

実施例50

【0335】

【化77】



【0336】

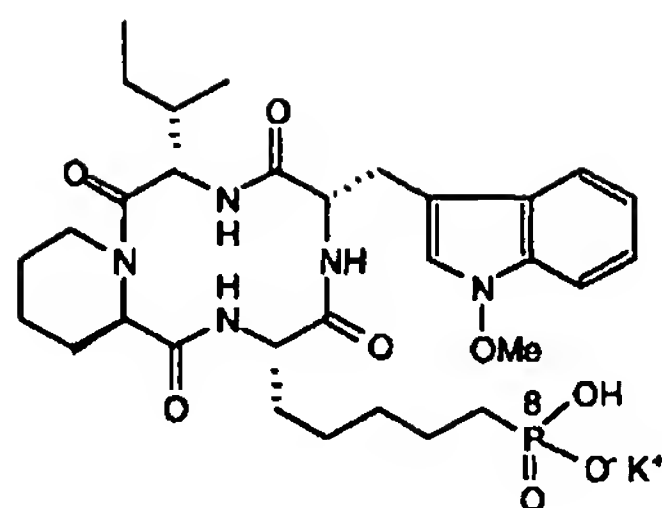
以下の手順によって実施例50の化合物を製造した。シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-ジベンジルホスホノ-オクタノイル) 11mgの H_2O 44 μL および KHCO_3 1.3mgを含むiPrOH (2mL) 溶液にRTで、10%Pd/C 1mgを加えた。水素雰囲気とした(風船圧)。12時間後、触媒を溶出液として1:1 MeOH: H_2O を用いるセライトでの濾過によって除去した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物を CHCl_3 および次にEtOAcによって洗浄した。残留ガラス状物を水から凍結乾燥して、生成物3mgを得た。生成物を ^1H NMRおよびMS [m/z : 738 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0337】

実施例51

【0338】

【化78】



【0339】

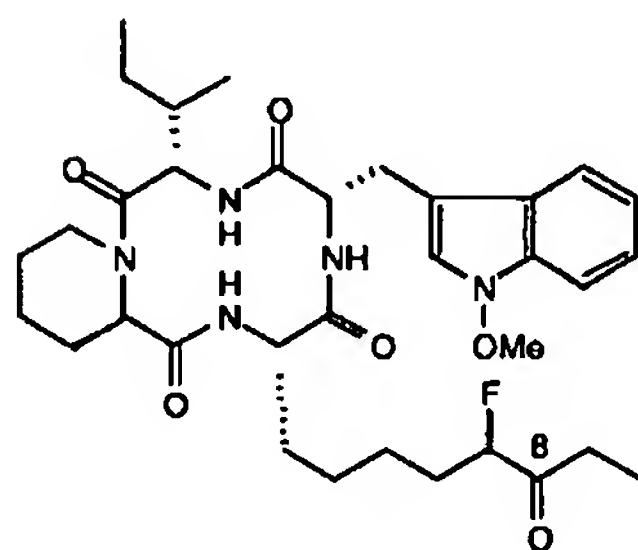
以下の手順によって実施例51の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピロリジン-2-アミノ-7-ジベンジルホスホノオクタノイル）2mgのiPrOH（2mL）溶液に、水8μL、KHCO₃ 0.25mgおよび10%Pd/C 0.5mgを加え、風船の水素雰囲気とした。RTで7時間後、触媒をセライトでの濾過によって除去し、水で洗浄した。純粋な実施例51の生成物3mgを¹H NMRおよびMS [m/z : 648 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0340】

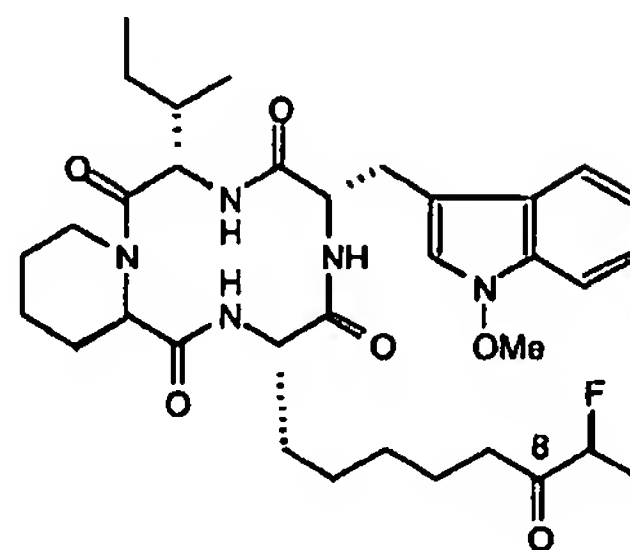
実施例52Aおよび52B

【0341】

【化79】



実施例 52a



実施例 52b

【0342】

以下の手順によって実施例52aおよび52bの化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピロリジン-2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-オキソ-デカノイル）およびシクロ（N-オ-メチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピロリジン-2-アミノ-9-ヒドロキシ-8-オキソ-

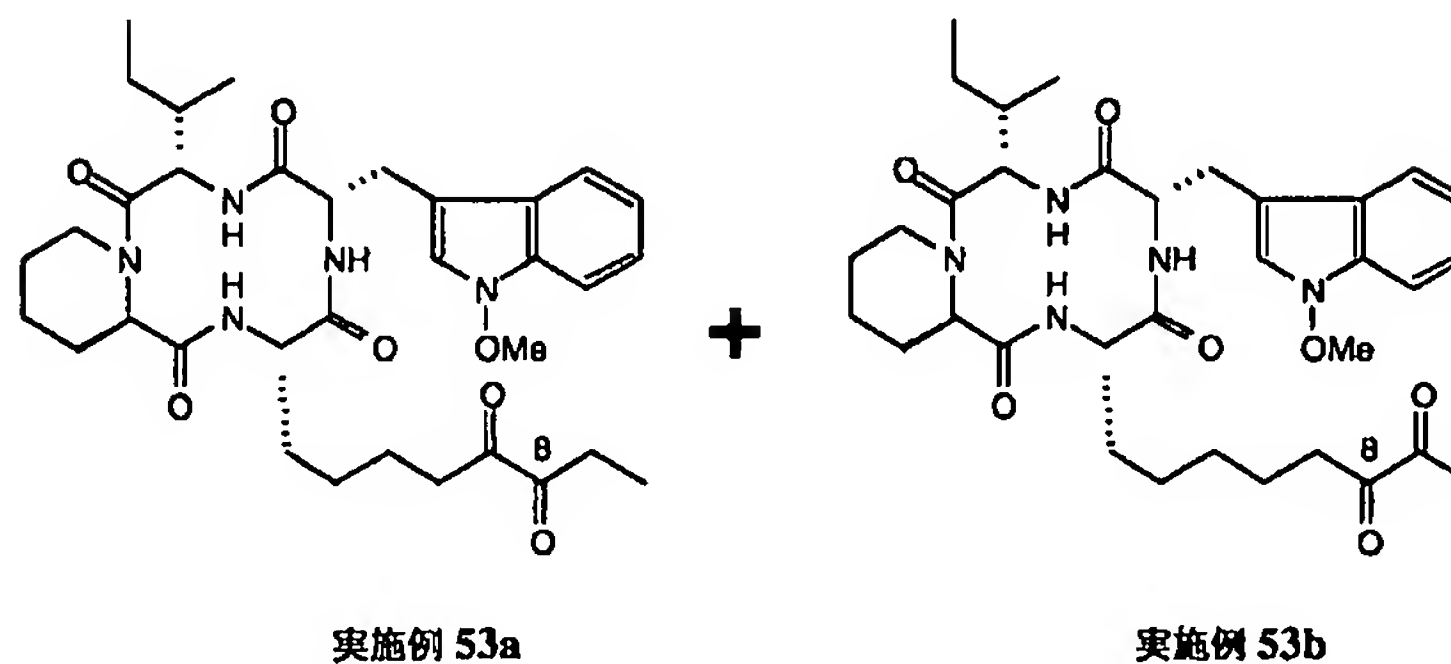
ーデカノイル) 3 mg) の約 1 : 1 混合物 3 mg の CH_2Cl_2 (0. 25 mL) 溶液に -78°C で、粉末の活性化 4 Å シーズを加え、次に Et_2NSF_3 1. 5 μL を加えた。溶液を 1 時間かけて昇温させて -10°C とし、飽和 NaHCO_3 を加えることで反応停止した。溶液を CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでの PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 52 a および 52 b の約 1 : 1 混合物を得た。混合物 2. 5 mg について、 ^1H NMR および MS [m/z : 641 ($\text{M}^+ + 1$)] による特性決定を行った。

【0343】

実施例 53 A および 53 B

【0344】

【化80】



【0345】

以下の手順によって実施例 53 a および 53 b の化合物を製造した。実施例 20 a および 20 b の化合物であるシクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-オキソ-デカノイル) およびシクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-9-ヒドロキシ-8-オキソ-デカノイル) の約 1 : 1 混合物 6 mg に RT で、粉末の活性化 4 Å シーズを加え、次に N-メチルモルホリン-N-オキサイド 3 mg および TPAP 0. 3 mg を加えた。1 時間後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、溶出液として CH_2Cl_2 を用いるセライトでの濾過を

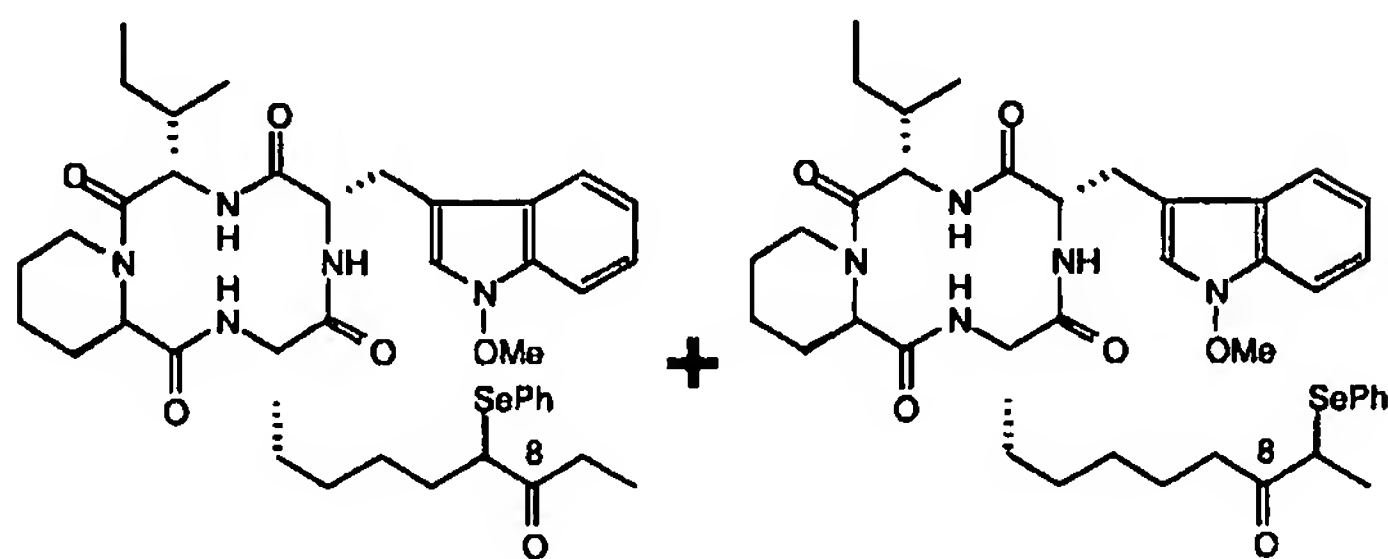
行った。濾液を10%NaHSO₃（水溶液）で抽出し、水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるPTLC（500μmプレート1枚）によって、純粋な生成物を得た。純粋な実施例53aおよび53bの各化合物3.5mgを、¹H NMRおよびMS [m/z: 637 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0346】

実施例54Aおよび54B

【0347】

【化81】



実施例 54a

実施例54b

【0348】

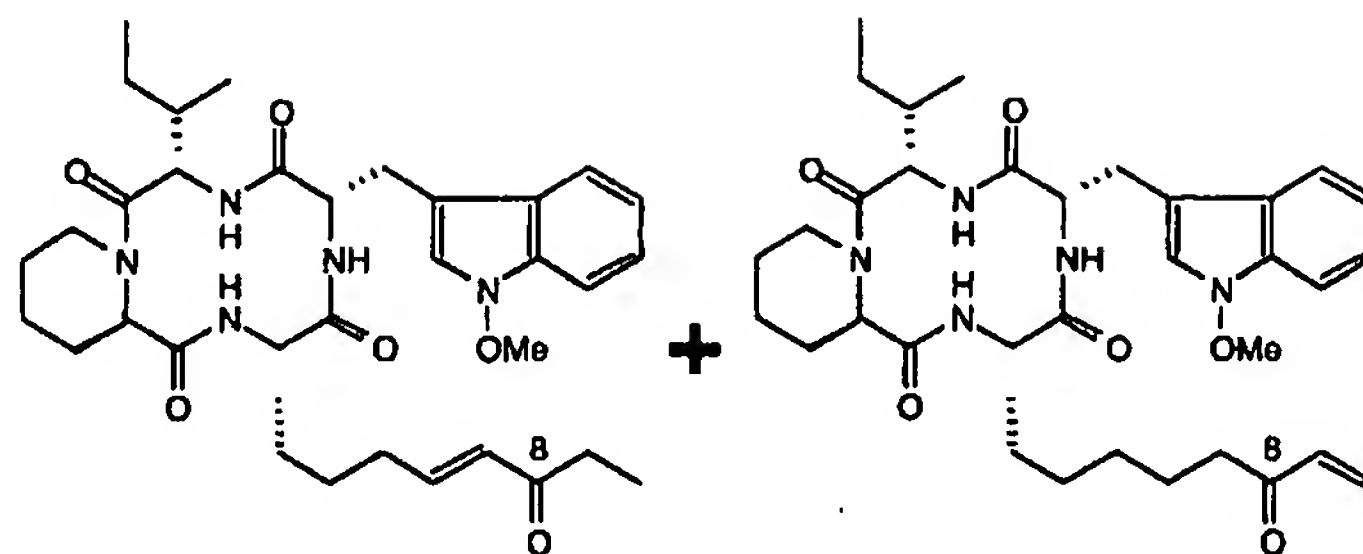
以下の手順によって実施例54aおよび54bの化合物を製造した。アピシジン2gのTHF（32mL）溶液に0℃で、カリウムヘキサメチルジシラザンの0.5Mトルエン溶液14mLを加えた。溶液を0℃で30分間経過させた。次に、固体のPhSeCl 25. gを加え、溶液を昇温させてRTとし、2時間経過させた。飽和NaHCO₃（水溶液）を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水し、傾斜溶離（ヘキサンから1:1EtOAc:ヘキサン、そして次に1:1アセトン:ヘキサン）を用いるシリカゲルの8×14cm層で濾過を行った。それ以上精製せずに、生成物を実施例55aおよび55bの化合物の製造に用いた。そうして得られた混合物2.3gを¹H NMRおよびMS [m/z: 780.3 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC: R_f=0.60 (1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0349】

実施例 55 A および 55 B

【0350】

【化82】



実施例 55a

実施例 55b

【0351】

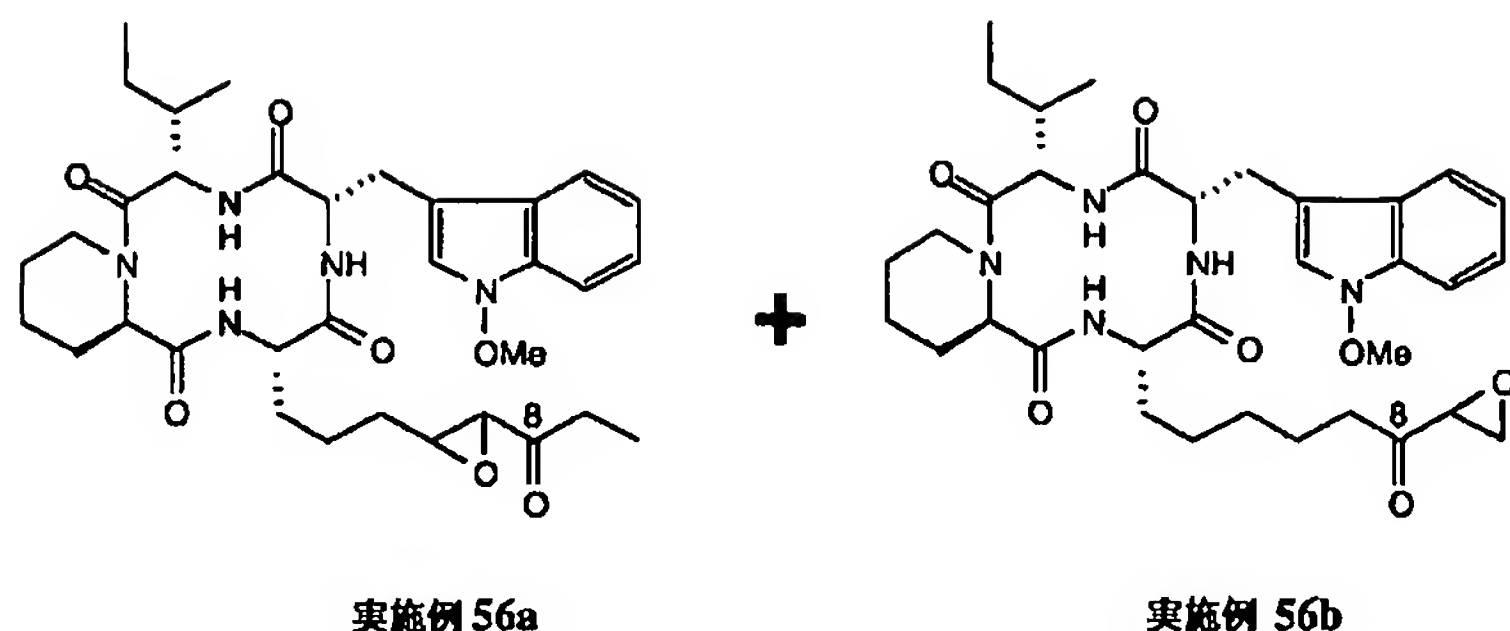
以下の手順によって実施例 55 a および 55 b の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-7-フェニルセニル-デカノイル) およびシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9-フェニルセニル-デカノイル) の約 1 : 1 混合物 2.2 g の THF (40 mL) 溶液に 0℃ で、30% H₂O₂ 7.3 mL を加えた。溶液を昇温させて 50℃ とし、10 分後に冷却して 0℃ とし、飽和 Na₂S₂O₃ で反応停止し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。溶離液として 4 : 6 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでの精製後、純粋な実施例 55 a および 55 b の混合物 230 mg について、¹H NMR および MS [m/z : 622.3 (M⁺+1)] による特性決定を行った。TLC : R_f = 0.38 (1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃)。

【0352】

実施例 56 A および 56 B

【0353】

【化83】



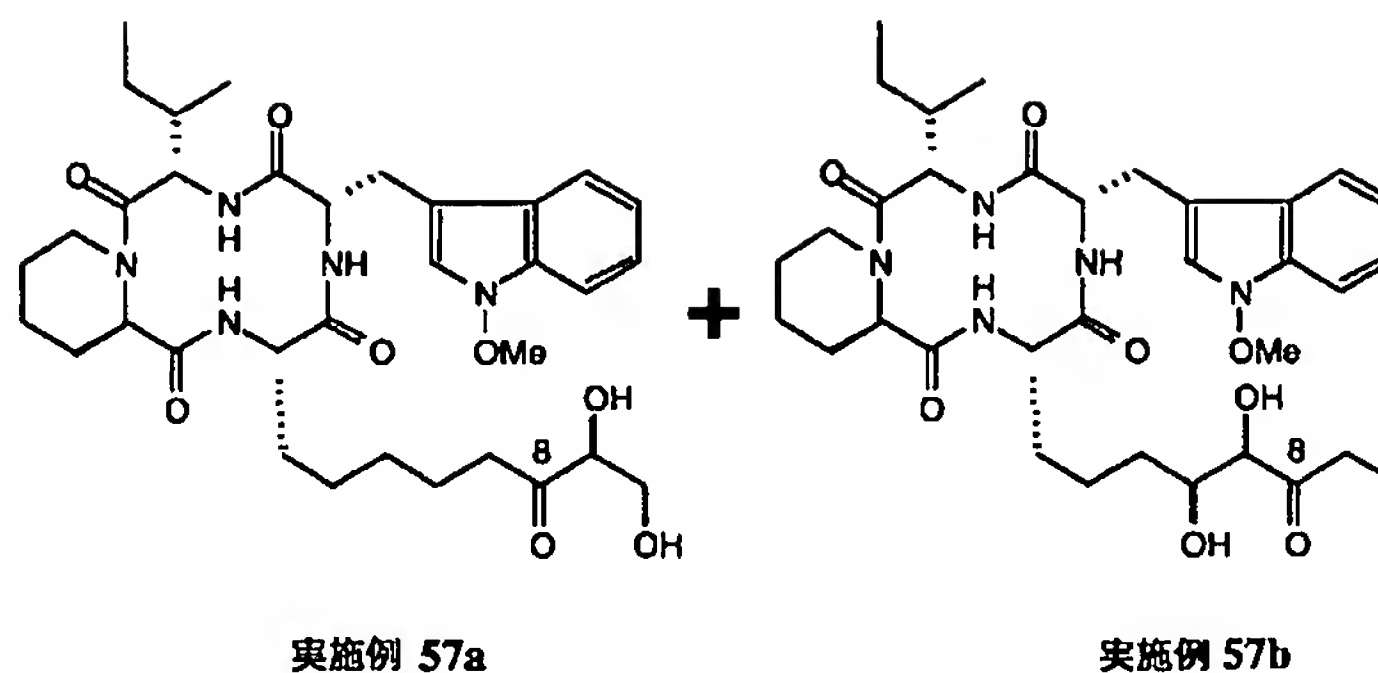
【0354】

以下の手順によって実施例 56a および 56b の化合物を製造した。シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-6, 7-デヒドロ-デカノイル) およびシクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9, 10-デヒドロ-デカノイル) の約 1 : 1 混合物 5.6 mg の THF (0.225 mL) 溶液に RT で、PhCH₂N(Me)₃ (40% MeOH 溶液) 0.8 mL および次に 70% t-BuOOH (水溶液) 1.5 mL を加えた。4.5 時間後、EtOAc および少量の水を加え、水層を EtOAc で十分に抽出した。有機層を冷 1N HCl (1 回) で洗浄し、ただちに飽和 NaHCO₃ で再度洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 4 : 6 アセトン : ヘキサンを用いる PTL C (500 μm プレート 1 枚) によって純粋な生成物を分離した。純粋な実施例 56a および 56b の化合物を ¹H NMR によって特性決定した。この手順によって、シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6, 7-オキシラニル-デカノイル) 1.4 mg を得た (MS [m/z : 638 (M⁺+1)] ; TLC : R_f = 0.4 (4 : 6 アセトン : ヘキサン))。この手順によって、シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-9, 10-オキシラニル-デカノイル) 1.4 mg を得た (MS [m/z : 638 (M⁺+1)] ; TLC : R_f = 0.3 (4 : 6 アセトン : ヘキサン))。

【0355】

実施例 57A および 57B

【0356】
【化84】



【0357】

以下の手順によって実施例57aおよび57bの化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-6,7-デヒドロデカノイル）およびシクロ（N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9,10-デヒドロデカノイル）の約1:1混合物115mgの8:1アセトン:水（4mL）溶液に0℃で、トリエチルアミン-N-オキサイド45mgと次に0.024M OsO_4 （水溶液）0.77mLを加えた。溶液を昇温させてRTとし、3時間経過させ、4℃で12時間経過させた。10% NaHSO_3 （水溶液）2mLを0℃で加えることで、褐色均一溶液の反応停止を行った。10分後、ブラインを加え、溶液を3:7 iPrOH: CHCl_3 で十分に抽出し（9回）、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を減圧下に除去することで粗生成物230mg（理論上121mg）を得た。それをそれ以上精製せずに使用した。少量の位置異性体ジオールを、展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC（1000 μm プレート1枚）によって分離し、生成物を ^1H NMRおよびMSによって特性決定した。

【0358】

シクロ（N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-6,7-ジヒドロキシデカノイル）: MS [m/z : 656 ($M^+ + 1$)] ; TLC: R_f = 0.5（4:6アセトン:ヘキサン）。

【0359】

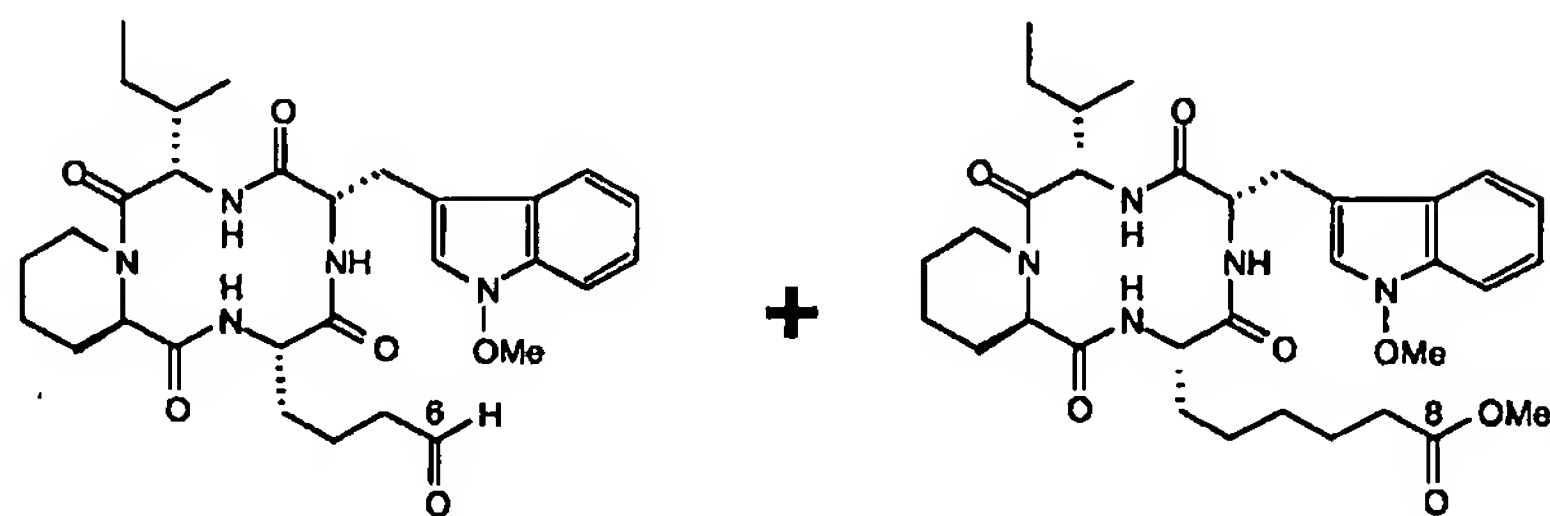
シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9, 10-ジヒドロキシ-デカノイル) : MS [m/z : 656 (M⁺+1)] ; TLC : R_f = 0.25 (4 : 6 アセトン : ヘキサン)。

【0360】

実施例 58A および 58B

【0361】

【化85】



実施例 58a

実施例 58b

【0362】

以下の手順によって実施例 58a および 58b の化合物を製造した。シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-6, 7-ジヒドロキシ-デカノイル) およびシクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-9, 10-ジヒドロキシ-デカノイル) の約 1 : 1 混合物 121 mg の MeOH (6 mL) 溶液に 0℃ で、ピリジン 75 mL と次に Pb (OAc)₄ 184 mg を加えた。40 分後、溶液を飽和 Na₂S₂O₃ に投入し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。展開液として 1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでの PTLC (1500 μm プレート 3 枚) によって、純粋な分離された実施例 58a および 58b の化合物を得た。得られた純粋生成物を ¹H NMR および MS によって特性決定した。

【0363】

実施例 58a の化合物シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-

-P i p-L-2-アミノ-6-オキソ-ヘキサノイル) : 収量 : 30mg、MS [m/z : 568 (M⁺+1)] ; TLC : R_f = 0.45 (1 : 1アセトン : ヘキサン)。

【0364】

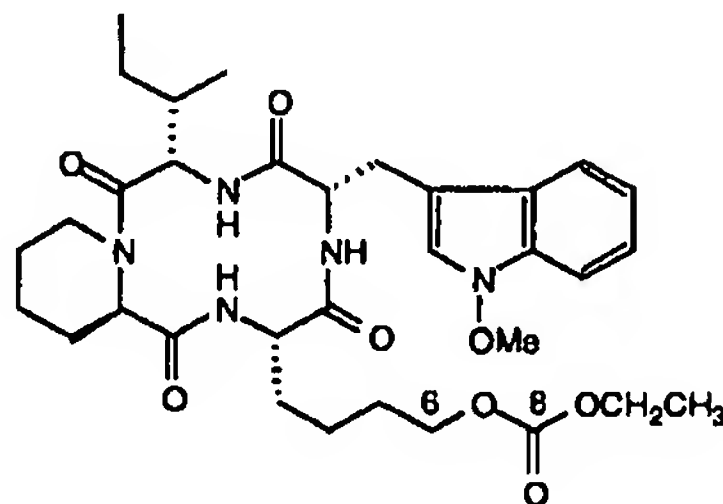
実施例58bの化合物シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-7-カルボキシメチル-ヘプタノイル) : 収量 : 20mg。

【0365】

実施例59

【0366】

【化86】



【0367】

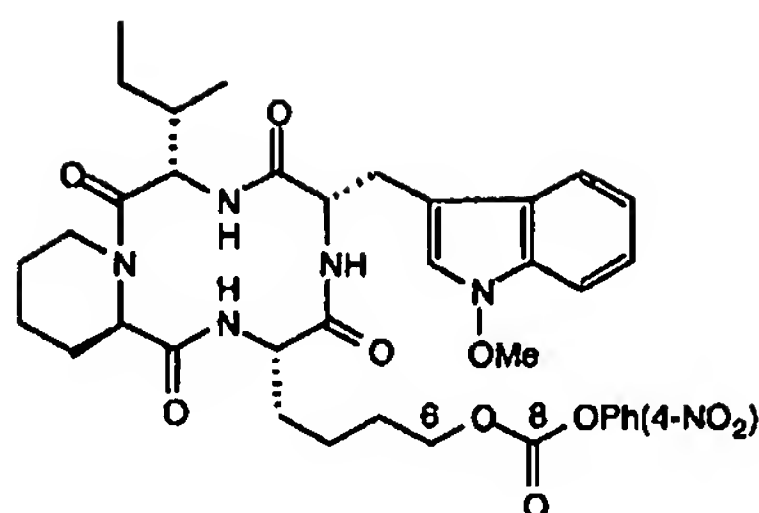
以下の手順によって実施例59の化合物を製造した。シクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-ヒドロキシ-ヘキサノイル) 4mgのCH₂Cl₂ (0.14mg) およびピリジン (1mL) 溶液に0℃で、クロロギ酸エチル1mLを加えた。溶液を昇温させてRTとし、3時間経過させ、溶媒を減圧下に除去した。展開液として4 : 6アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC (500μmプレート1枚) によって、純粋な実施例59の化合物1.3mgを得た。純粋な生成物を、¹H NMRおよびMS [m/z : 659 (M⁺+NH₄)] によって特性決定した。

【0368】

実施例60

【0369】

【化87】



【0370】

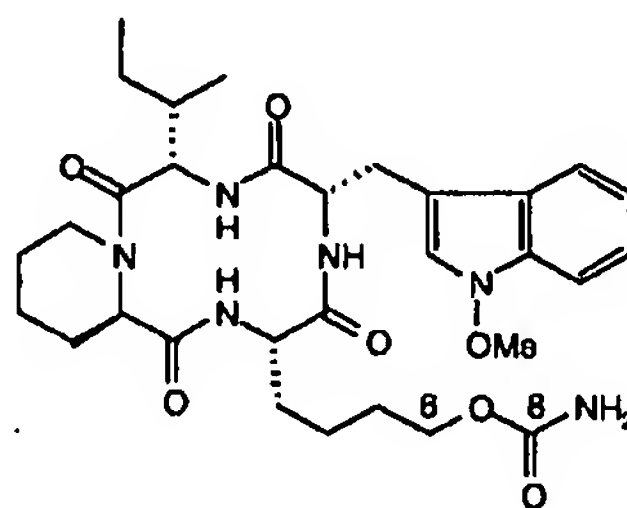
以下の手順によって実施例60の化合物を製造した。実施例64のC6-アルコール7.5mgを0℃でCH₂Cl₂約1mLに入れ、それに(4-NO₂)PhOC(O)Cl 3.2mgに加え、次にピリジン1.3μLを加えた。0℃で2時間後、後処理を行わずに揮発分を減圧下に除去し、展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(500μmプレート1枚)によって、純粋な実施例60の化合物9mgを得た。そうして得られた純粋な実施例60の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 735 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0371】

実施例61

【0372】

【化88】



【0373】

以下の手順によって実施例61の化合物を製造した。無水アンモニアをジオキサン2mLに0℃で吹き込んで、約0.5M溶液を得た。この溶液を、固体のシクロ(N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-パラニトロフェノキシカルボニルオキシヘキサノイル)6mgに0℃で加えた。氷浴を外し、溶液をRTで2時間経過させた。溶液を減圧下に濃縮し、

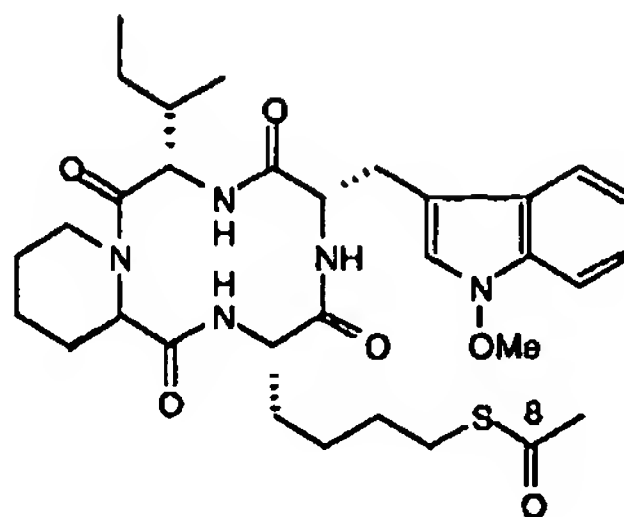
展開液として1 : 9 : 90 NH₄OH : MeOH : CHCl₃を用いるPTLC (500 μmプレート1枚) によって、純粋な実施例61の化合物1.7mgを得て、¹H NMRおよびMS [m/z : 613 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0374】

実施例62

【0375】

【化89】



【0376】

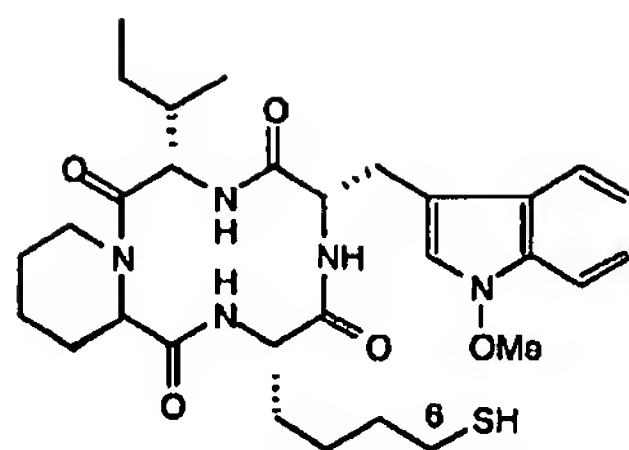
以下の手順によって実施例62の化合物を製造した。Ph₃P 4mgのTHF (0.2mL) 溶液に0℃で、DEAD (ジエチルアゾジカルボキシレート) 2.4mLを加え、30分間経過させた。この得られた溶液に、固体のシクロ (N-O-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-ヒドロキシ-ヘキサノイル) 4mgを0℃で加えた。0℃で1時間後、溶液を昇温させてRTとし、1時間経過させた。溶媒を減圧下に除去した。展開液として1 : 1アセトン : ヘキサンを用いるPTLC (250 μmプレート1枚) によって、純粋な実施例62の生成物2mgを得て、¹H NMRおよびMS [m/z : 628 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0377】

実施例63

【0378】

【化90】



【0379】

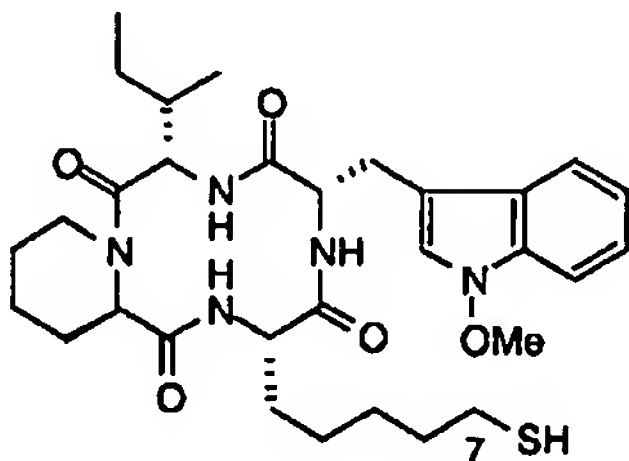
以下の手順によって実施例63の化合物を製造した。シクロ（N-メチル-L-トリプトファン-L-イソロイシン-D-ピペリン-2-アミノ-6-アセチルチオヘキサノイル）1.5mgのMeOH（0.2mL）溶液に0℃で、NaOMeの25重量%MeOH溶液0.3mLを加えた。5時間後、水を加えて反応停止した。溶液をCH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるPTLC（250μmプレート1枚）によって、純粋な実施例63の生成物0.5mgを得た。実施例63の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z : 588 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0380】

実施例64

【0381】

【化91】



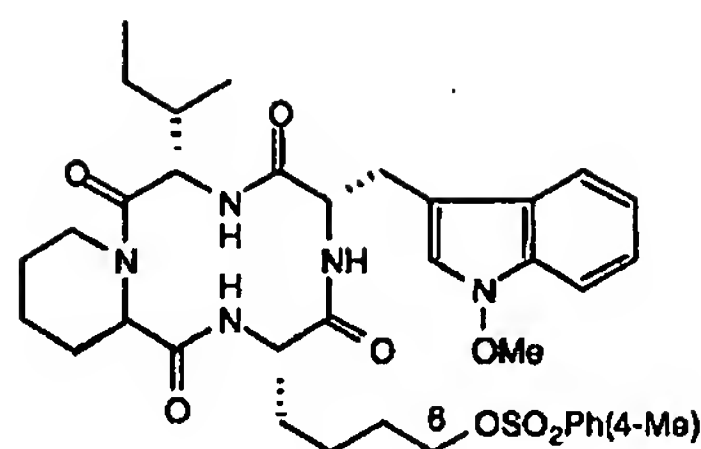
【0382】

実施例63の手順に従って、実施例47の相当するチオアセテートからC7チオールを製造した。実施例64の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z : 599 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0383】

実施例65

【0384】
【化92】



【0385】

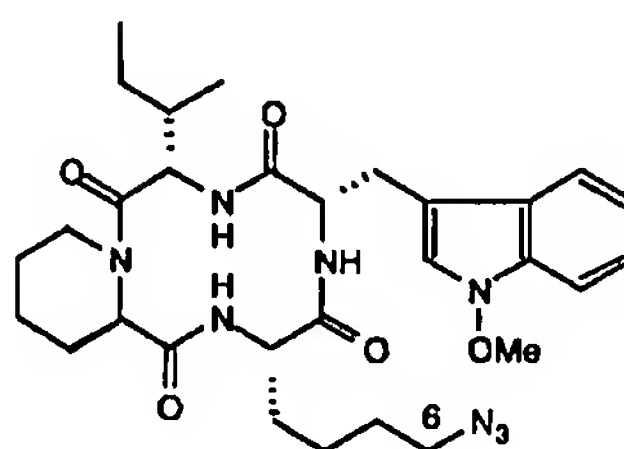
以下の手順によって実施例65の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-ヒドロキシヘキサノイル）1.6mgのCH₂Cl₂（0.28mL）溶液に0℃で、DMA P 0.2mgおよび次にTsCl 2mgを加えた。16時間後、溶液をRTで16時間経過させた。溶媒を減圧下に除去した。展開液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるPTLC（250μmプレート1枚）によって、純粋な実施例65の化合物0.3mgを得た。純粋な生成物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 724 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0386】

実施例66

【0387】

【化93】



【0388】

以下の手順によって実施例66の化合物を製造した。シクロ（N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-ヒドロキシヘキサノイル）4mgのCH₂Cl₂（0.35mL）溶液に0℃で、i) PPh

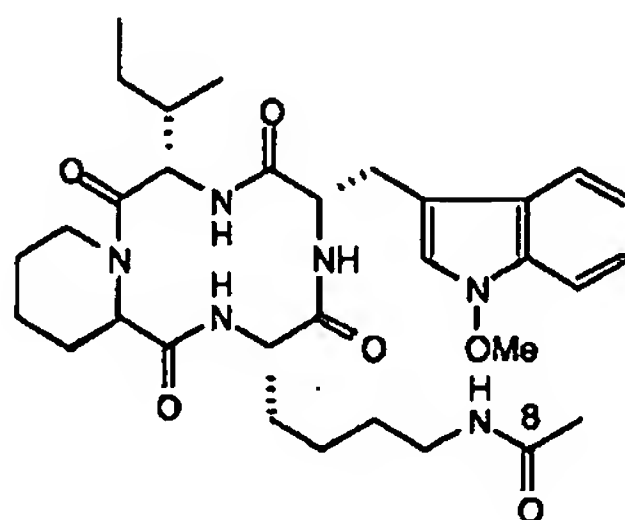
3. 7 mg、ii) イミダゾール 1 mg および iii) $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot (\text{ピリジン})_2$ と、次に iv) DEAD 2. 2 μL を加えた。溶液を昇温させて RT とし、12 時間経過させた。展開液として 1 : 3 : 96 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いる PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 66 の化合物 2 mg を得た。実施例 66 の化合物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 595 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0389】

実施例 67

【0390】

【化94】



【0391】

以下の手順によって実施例 67 の化合物を製造した。シクロ (N-オ-メチル-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-6-アジド-ヘキサノイル) 1 mg の THF (0. 1 mL) 溶液に 0℃ で、チオール酢酸 0. 1 mL を加えた。1 時間後、溶液を昇温させて RT とし、1 時間経過させた。強い窒素気流で溶媒を除去した。残留物を無希釈のチオール酢酸 0. 2 mL に溶かし、4 時間経過させ、強い窒素気流で濃縮した。展開液として 1 : 3 : 96 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いる PTLC (250 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 67 の生成物を得た。得られた純粋な生成物 (0. 7 mg) を、 ^1H NMR および MS [m/z : 611 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。

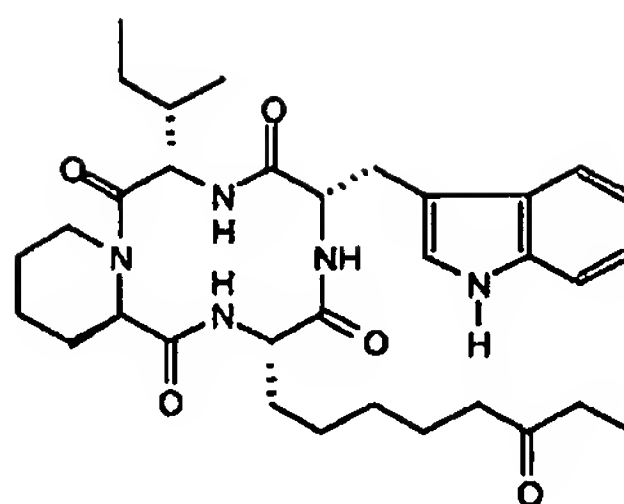
。

【0392】

実施例 68

【0393】

【化95】



【0394】

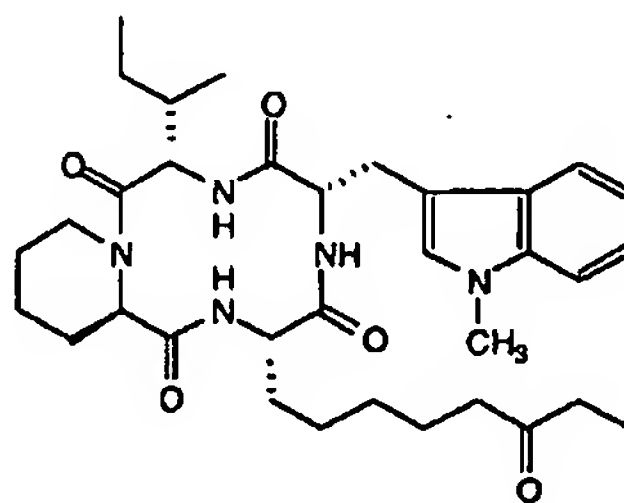
以下の手順によって実施例68の化合物を製造した。アピシジン500mgの1:1THF:MeOH(40mL)溶液に、Pd(OH)₂ 40mgを加えた。H₂雰囲気とした(風船圧)。12時間後、パラジウム触媒を、溶出液としてMeOHを用いるセライトでの濾過によって除去した。溶離液として4:6アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー後に、純粋な実施例68の生成物467mgを得て、¹H NMRによって特性決定した。TLC:R_f=0.18(1:2アセトン:ヘキサン)。HPLC:t_R=7.54分(1:1MeCN:H₂O、1.5mL/分、ソルバックス(登録商標)RX-8)。

【0395】

実施例69

【0396】

【化96】



【0397】

以下の方法によって実施例69の化合物を製造した。

【0398】

方法C

N-デスメトキシアピシジン30mgのDMF (500 μ L) 溶液にRTで、MeI 4滴と次にtBuOK 11mgを加えた。溶液をRTで2時間、4℃で12時間、RTでさらに4時間撹拌した。溶液を60℃で1.5時間加熱し、再度冷却してRTとした。追加のtBuOK 20mgを加え、溶液を1時間撹拌した。溶液を1:2飽和NaHCO₃:飽和ブライン3mLに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取TLC (1500 μ mプレート2枚) によって、純粋な実施例69の化合物19mgを得て、¹H NMRおよびMS [m/z : 625.3 (M⁺+NH₄)] によって特性決定した。TLC: R_f=0.31 (1:2アセトン:ヘキサン)。HPLC: t_R=3.90分 (62:38MeCN:H₂O、1.5mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

【0399】

方法D

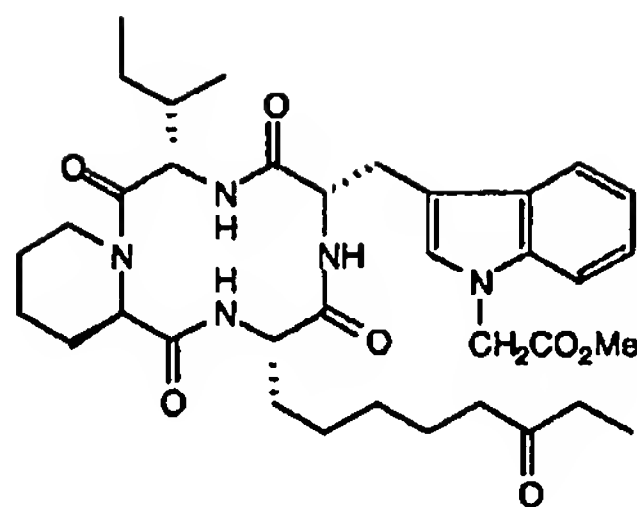
N-デスメトキシアピシジン20mgのDMF (0.35mL) 溶液にRTで60%NaH 1.3mgを加えた。30分後、MeI 4 μ Lを加え、溶液を10時間撹拌した。溶液を飽和NH₄Clに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取TLC (500 μ mプレート1枚) を行い、さらに直線勾配 (1:1から1:0MeCN:H₂O) を用いる分取RP-HPLCによる精製を行って、純粋な実施例69の化合物5mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 608.5 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0400】

実施例70

【0401】

【化97】



【0402】

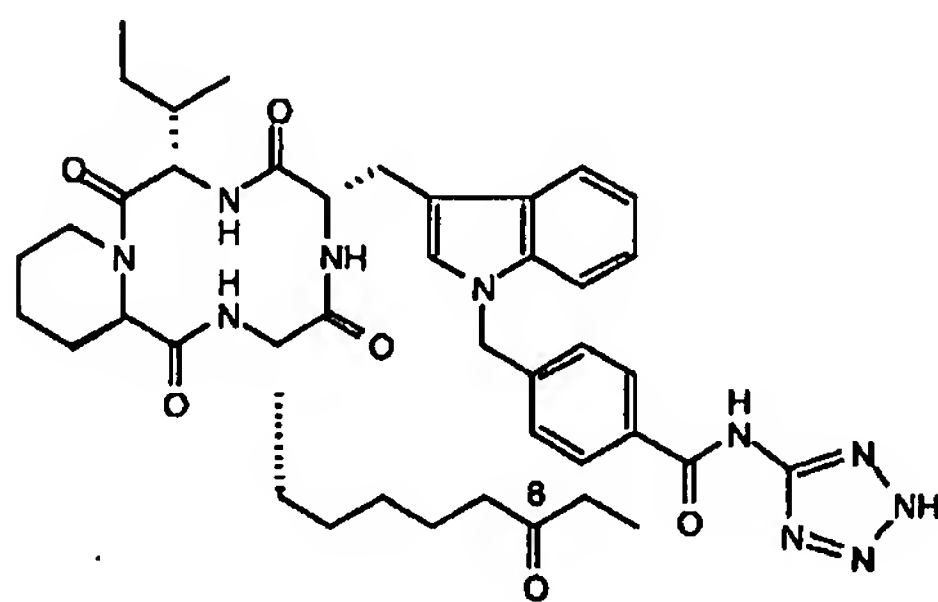
以下の方法によって実施例70の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシアピシジン467mgをDMF16mLに入れ、それに60%NaH 63mgを加えた。10分後、BrCH₂CO₂Me 206μLおよびnBu₄NI 871mgを加え、溶液を加熱して80℃とした。15分後、溶液を水に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例70の化合物401mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z: 666 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC: R_f=0.46 (1:1アセトン:ヘキサン)。HPLC: t_R=7.21分 (1:1MeCN:H₂O、1.0mL/分、ソルバックス (登録商標) RX-8)。

【0403】

実施例71

【0404】

【化98】



【0405】

以下の方法によって実施例71の化合物を製造した。0℃で、N-デスメトキシ-N-(パラカルボキシフェニルメチル)アピシジン3.5mgのDMF溶液

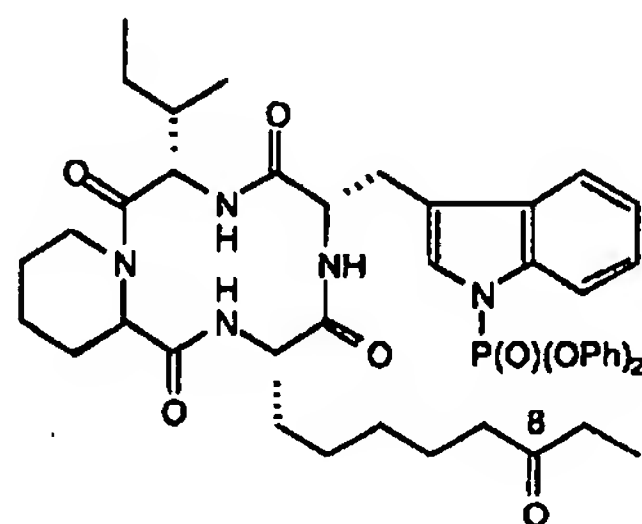
に、HOBT 0.65mg、NaHCO₃ 1.6mg、5-アミノテトラゾール0.5mgおよびEDCI 1mgを加えた。12時間後、溶液を飽和NH₄Clに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。傾斜溶離（4：6から1：0MeCN：水アセトン）を用いるRP-HPLCによって、純粋な実施例71の化合物1.6mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 795 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0406】

実施例72

【0407】

【化99】



【0408】

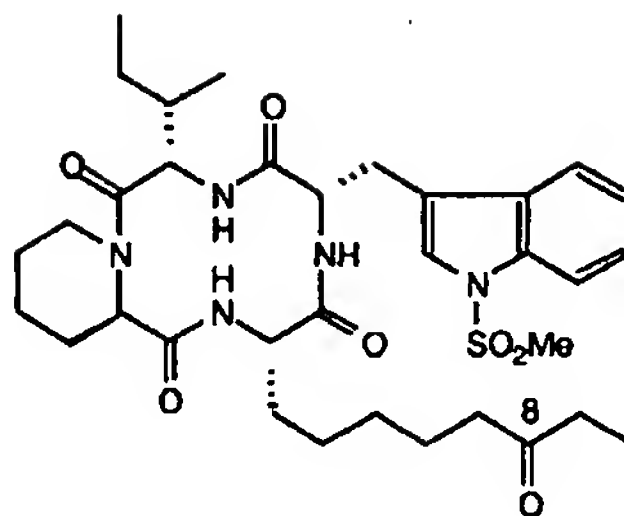
以下の方法によって実施例72の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシアピシジン50mgのDMF (0.2mL) およびHMPA (0.2mL) 溶液に、60%NaH 3.4mgを加えた。ガス発生が停止した後、(PhO)₂P(O)Cl 35μLを加えた。24時間後、溶液を水に投入し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1：2アセトン：ヘキサンを用いるクロマトロン (chromatotron) TLCによって、純粋な実施例72の化合物16mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 826 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0409】

実施例73

【0410】

【化100】



【0411】

以下の方法によって実施例73の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシアピシジン10mgの CH_2Cl_2 (0.17mL) 溶液に、 Et_3N 7mLおよびDMAP 1mLを加えた。 MeSO_2Cl 3.9 μL を加えた。20時間後、溶液を水に投入し、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。直線勾配 (4:6から1:0 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$) を用いる分取RP-HPLCによって、純粋な実施例73の化合物0.6mgを得て ($R_f=0.4$ 、4:6アセトン:ヘキサン)、それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 672 (M^++1)] によって特性決定した。

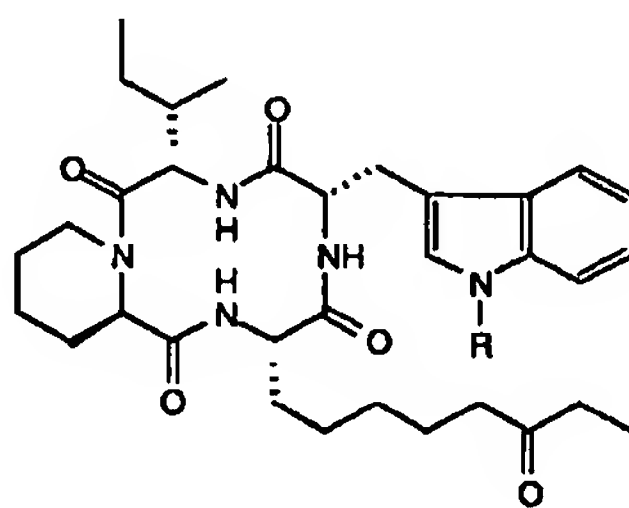
【0412】

実施例74A~74J

当業者が容易に決定する適切な求電子剤 (R-X) を使用し、実施例69~72の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0413】

【化101】



【0414】

【表7】

表 6

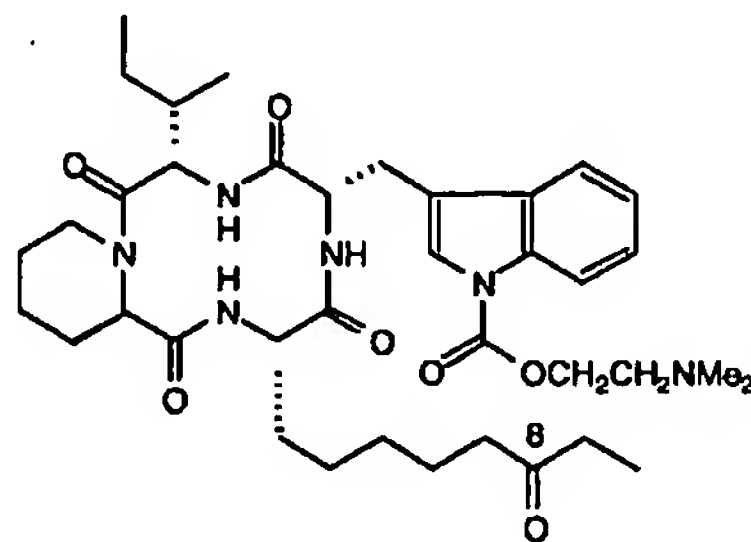
実施例	R 基	質量スペクトラム
6 9	M e	6 0 8 . 5 (M ⁺ + 1)
7 0	C H ₂ C O ₂ M e	6 6 6 (M ⁺ + 1)
7 1	C H ₂ P h [4 - C (O) N H (5 - テトラゾリル)]	7 9 5 (M ⁺ + 1)
7 2	P (O) (O P h) ₂	8 2 6 (M ⁺ + 1)
7 3	S O ₂ M e	6 7 2 (M ⁺ + 1)
7 4 a	E t	6 3 9 . 4 (M ⁺ + N H ₄)
7 4 b	n P r	6 5 3 . 3 (M ⁺ + N H ₄)
7 4 c	C H ₂ C O ₂ t B u	7 0 8 (M ⁺ + 1)
7 4 d	C H ₂ C H ₂ O S i (t B u) M e ₂	7 5 2 (M ⁺ + 1)
7 4 e	C H ₂ P h (4 - C O ₂ M e)	7 4 2 (M ⁺ + 1)
7 4 f	C (O) P h (4 - O a c)	7 5 6 (M ⁺ + 1)
7 4 g	C (O) P h	6 9 8 (M ⁺ + 1)
7 4 h	C O ₂ P h (4 - N O ₂)	7 5 9 (M ⁺ + 1)
7 4 i	C O ₂ C H ₂ P h	7 2 8 (M ⁺ + 1)
7 4 j	S O ₂ P h (4 - M e)	7 4 8 (M ⁺ + 1)
7 5	C O ₂ C H ₂ C H ₂ N M e ₂	7 0 9 (M ⁺ + 1)

【0415】

実施例 7 5

【0416】

【化102】



【0417】

以下の方法によって実施例 7 5 の化合物を製造した。RT で、N - デスメトキシ - N - (パラアミノフェノキシカルボニル) アピシジン 9 m g の DMF (0 . 2 2 m L) 溶液に、ピリジン 0 . 1 m L を加え、次に H O C H₂ C H₂ N M e₂ 2 2 μ L を加えた。1 5 時間後、溶液を飽和 N a H C O₃ に投入し、C H₂ C l₂ で抽出し、N a₂ S O₄ で脱水した。展開液として 1 : 2 アセトン : ヘキサ

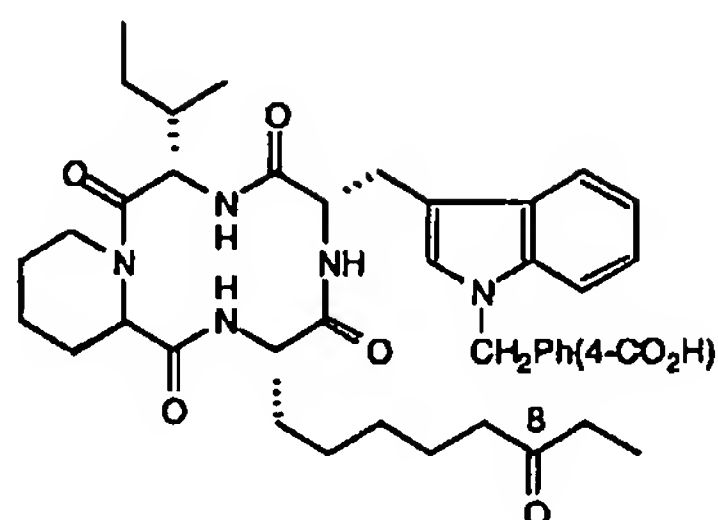
ンを用いる分取クロマトロンTLC (1000 μ mプレート) によって、純粋な実施例75の化合物を得て、それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 709 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0418】

実施例76

【0419】

【化103】



【0420】

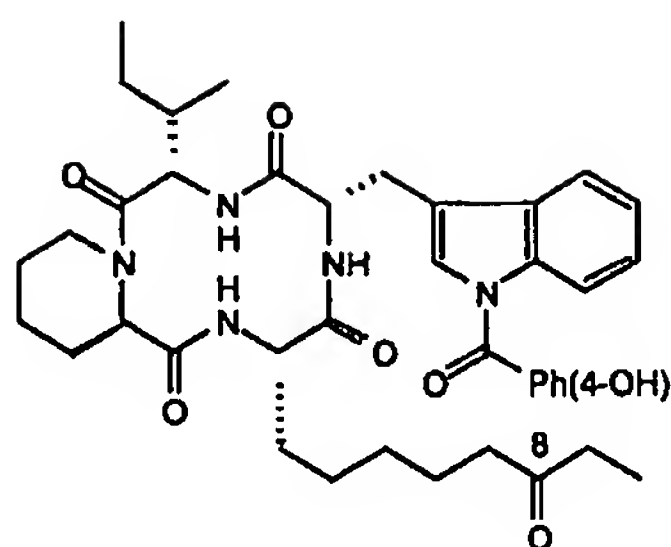
以下の方法によって実施例76の化合物を製造した。0℃で、N-デスメトキシー-N-（パラカルボキシメチルフェニルメチル）アピシジン3.8mgのTHF:MeOH:H₂O 3:1:1混合液（0.13mL）溶液に、1N LiOH 7.8 μ Lを加えた。0℃で2時間およびRTで17時間後、強い窒素气流で揮発分を除去した。水層をEtOAcで抽出し、水層を2N HClでpH約4の酸性とした。水層をさらにiPrOH:CHCl₃の3:7混合液で5回抽出し、最後にNa₂SO₄で脱水した。直線勾配（2:8から1:0MeCN:H₂O）を用いるRP-HPLCによって、純粋な実施例76の化合物2.5mgを得て、それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 728 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0421】

実施例77

【0422】

【化104】



【0423】

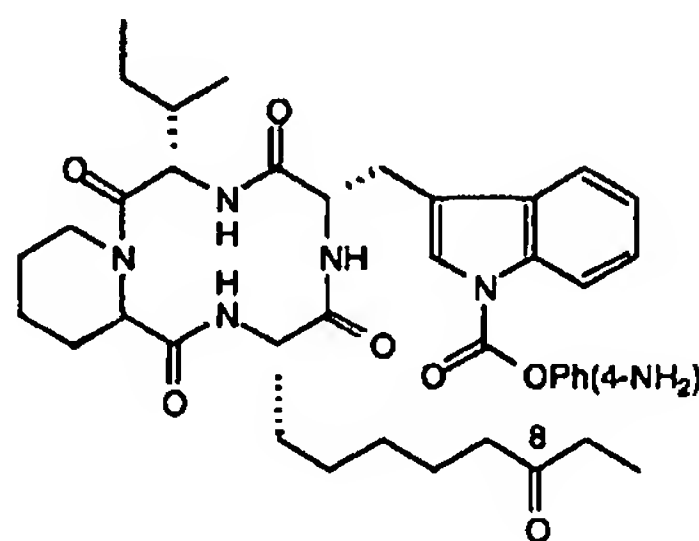
以下の方法によって実施例77の化合物を製造した。-10℃で、N-デスメトキシ-N-(パラアセトキシフェニルカルボニル)アピシジン3.3mgのTHF:MeOH:H₂O 3:1:1混合液(0.11mL)溶液に、1M LiOH 6.5μLを加えた。1時間後、揮発分を窒素で除去した。次に、水およびEtOAcそれぞれ約2mLを加えた。得られた溶液を、2N HClで注意深く中和してpH約7とした。溶液をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として6:4アセトン:ヘキサンを用いるPTLC(500μmプレート1枚)によって、純粋な実施例77の化合物1.7mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z: 714 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0424】

実施例78

【0425】

【化105】



【0426】

以下の方法によって実施例78の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ-N-(パラニトロフェノキシカルボニル)アピシジン2mgのCH₂Cl₂

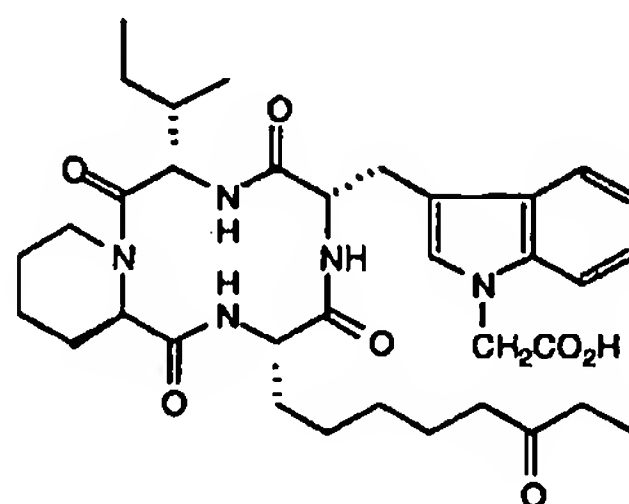
(0.2 mL) 溶液に、10% Pd/C 触媒 0.5 mg を加え、水素雰囲気とした（風船圧）。6.5 時間後、溶出液として 1 : 1 MeOH : CH₂Cl₂ を用いるセライト濾過によって触媒を除去した。それ以上精製せずに、取得した実施例 78 の化合物 1.8 mg を ¹H NMR および MS [m/z : 729 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0427】

実施例 79

【0428】

【化106】



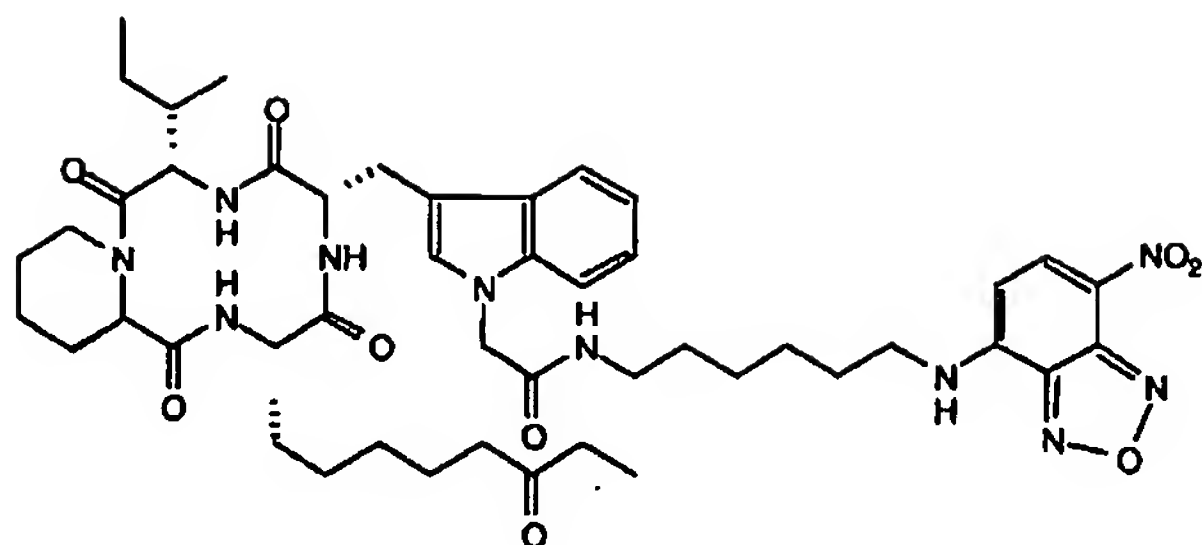
【0429】

以下の方法によって実施例 79 の化合物を製造した。0℃で、N-デスメトキシ-N-カルボメトキシメチルアピシジン 89 mg の THF : MeOH : H₂O 1 : 1 : 1 混合液 (3.5 mL) 溶液に、1 M LiOH 200 μL を加えた。0℃で 45 分後、やや濁った溶液を昇温させて RT としたところ均一となった。さらに 20 分後、MeOH および THF を強い N₂ 気流を用いて除去した。次に、溶液に酢酸エチルを加え、除去して残留有機可溶物を廃棄した。溶液を 2 N HCl を用いて pH 約 4.0 の酸性とし、ブライン 3 mL を水層に加え、iPrOH : CHCl₃ の 1 : 4 混合液で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水して、純粋な実施例 79 の化合物 51 mg を得た。それを ¹H NMR および MS [m/z : 652.5 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。HPLC : t_R = 1.21 分 (1 : 1 MeCN : H₂O、1.5 mL/分、ソルバックス (登録商標) RX-8)。

【0430】

実施例 80

【0431】
【化107】



【0432】

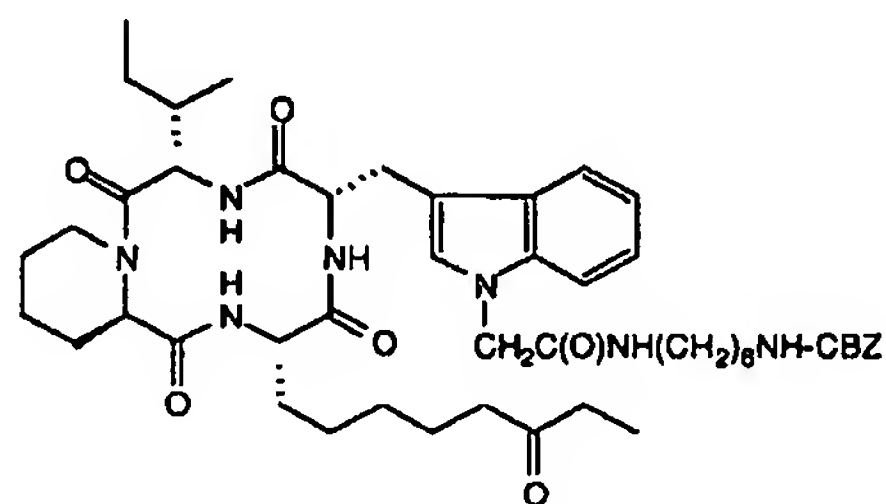
以下の方法によって実施例80の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ-N-(6-アミノヘキシルアミノカルボニルメチル)アピシジン6mgのCH₂Cl₂(1mL)溶液に、TEA 2.6mLを加えた。次に、NBD-Cl 4mgを加え、バイアルをホイルで包んだ。RTで3時間後、後処理を行わずに溶離液として1:1ヘキサン:アセトンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例80の化合物を得た。その純粋な生成物を、¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f=0.19 (1:1アセトン:ヘキサン)。

【0433】

実施例81

【0434】

【化108】



【0435】

以下の方法によって実施例81の化合物を製造した。0℃で、N-デスメトキシ

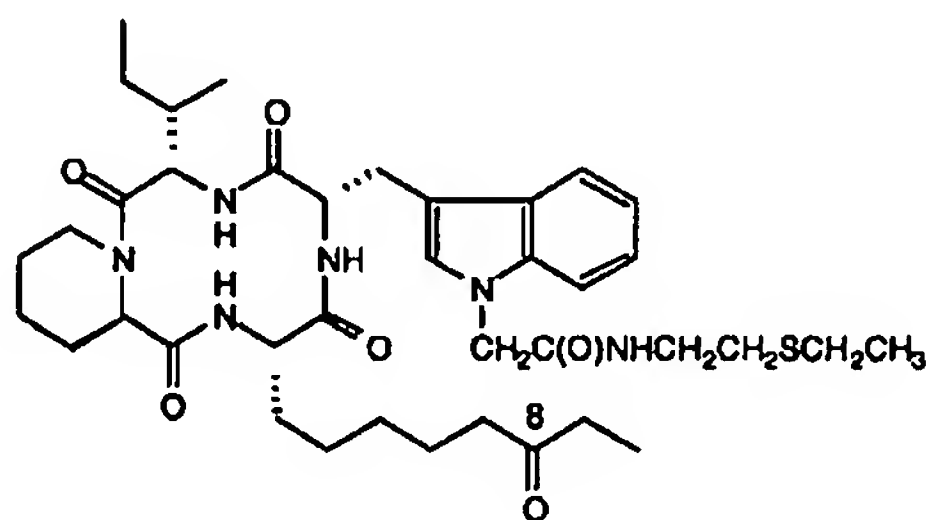
シーN-カルボメトキシメチルアピシジン50mg、CBZ-HN(CH₂)₆NH₂ 29mg、HOBT 10mgおよびDIEA 19μLのCH₂Cl₂ (5mL) 溶液に、EDCI 19mgを加えた。0℃で15分およびRTで1時間後、DMAP 3mgを加えた。さらに2時間後、強いN₂ 気流を用いてCH₂Cl₂ を除去し、DMF 2mLを加えた。2時間後、溶液を2:1H₂O:ブライン 20μLに投入し、2N HClでpH約3.0の酸性とし、CH₂Cl₂ 15mLずつで5回抽出した。有機層をNa₂SO₄ で脱水した。それ以上精製せずに純粋な実施例81の化合物54mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z: 884.6 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC: R_f=0.72 (1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。HPLC: t_R=5.38分 (6:4MeCN:H₂O、1.5mL/分、ソルバックス (登録商標) RX-8)。

【0436】

実施例82

【0437】

【化109】



【0438】

以下の方法によって実施例82の化合物を製造した。0℃で、N-デスメトキシシーN-カルボキシメチルアピシジン5.7mgのDMF (0.1mL) 溶液、NaHCO₃ 2.9mgおよびEtSCH₂CH₂NH₂·HCl 1.2mgに、HOBT 1.2mgを加えた。それにEDCI 1.8mgを加えた。溶液を昇温させてRTとし、16時間経過させた。経過した溶液を飽和NaHCO₃ に投入し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。傾斜溶離 (4:6から1:0MeCN:H₂O) を用いるRP-HPLCによって、純粋な実施

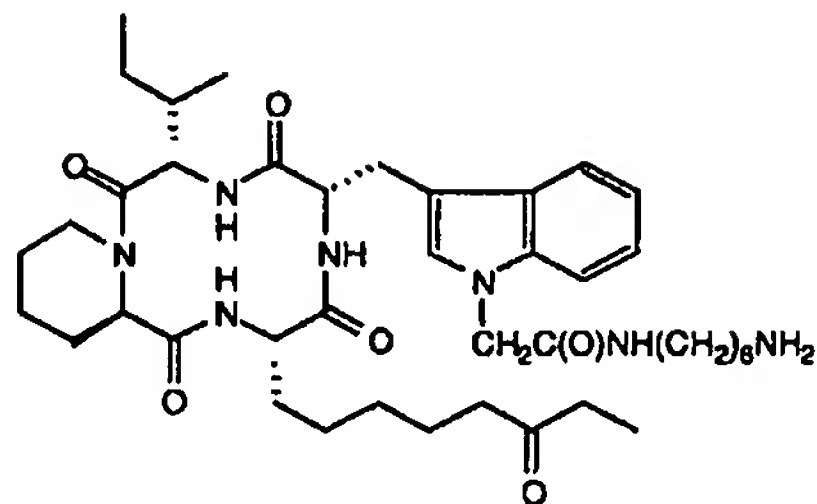
例 8 2 の化合物 3. 3 m g を得て、それを ^1H NMR および MS [m/z : 739 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0439】

実施例 8 3

【0440】

【化110】



【0441】

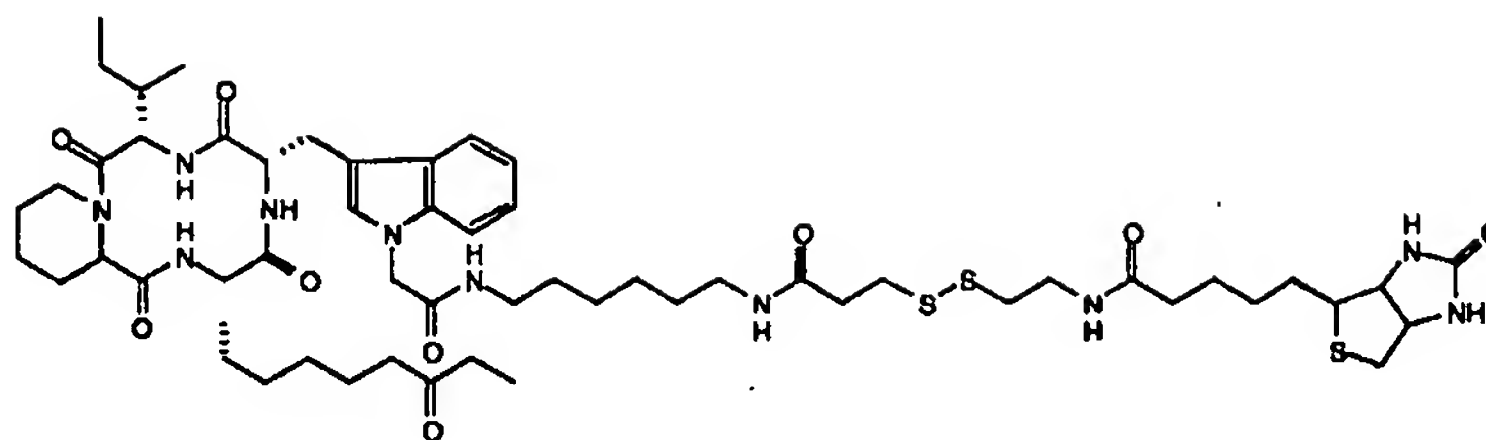
以下の方法によって実施例 8 3 の化合物を製造した。RT で、N-デスメトキシ-N-[6-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-ヘキシルアミノカルボニルメチル]-アピシジン 54 m g の DMF (3 m L) 溶液に、5 % Pd/C 触媒 10 m g を加え、 H_2 雰囲気とした (風船圧)。2 時間後、追加の 5 % Pd/C 40 m g を加え、溶液を終夜攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に除去した。傾斜溶離 (溶離液として、最初に無希釈の CHCl_3 、次に 1 : 3 : 96、次に 1 : 4 : 95、次に 1 : 9 : 90 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ という 3 種類の溶離) を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例 8 3 の化合物を得て、 ^1H NMR および MS [m/z : 750.4 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。TLC : $R_f = 0.12$ (1 : 9 : 90 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$)。

【0442】

実施例 8 4

【0443】

【化111】



【0444】

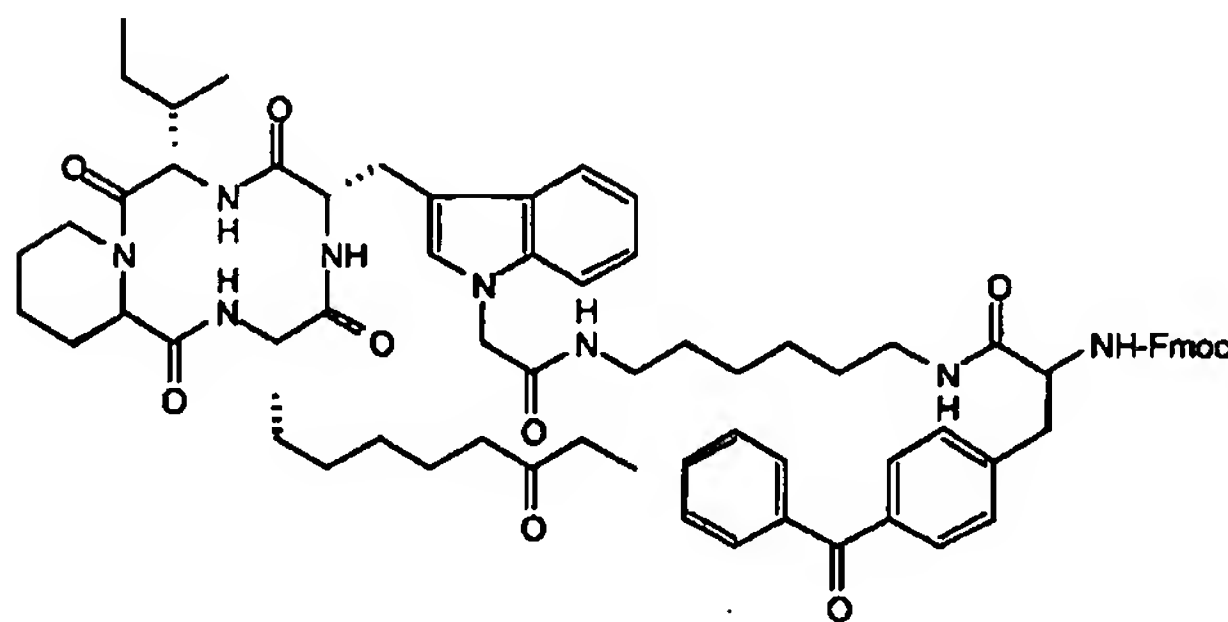
以下の方法によって実施例84の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ-N-(6-アミノヘキシルアミノカルボニルメチル)-アピシジン4mgのCH₂Cl₂(0.5mL)溶液にNHS-SS-ビオチン3.2mgを加え、次にDIEA 2μLを加えた。溶液をRTで1時間、次に4℃で12時間そしてRTで2時間攪拌した。追加のNHS-SS-ビオチン3.2mgおよびDIEA 2μLを加え、次にDMF 100μLを加えた。さらに1時間後、溶液を傾斜溶離(溶離液として1:3:96から1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)を行うシリカゲルピペットカラムに負荷して、純粋な実施例84の化合物4mgを得た。それを¹H NMRによって特性決定した。TLC:R_f=0.26(1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0445】

実施例85

【0446】

【化112】



【0447】

以下の方法によって実施例85の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ-N-(6-アミノヘキシルアミノカルボニルメチル)-アピシジン2mgの

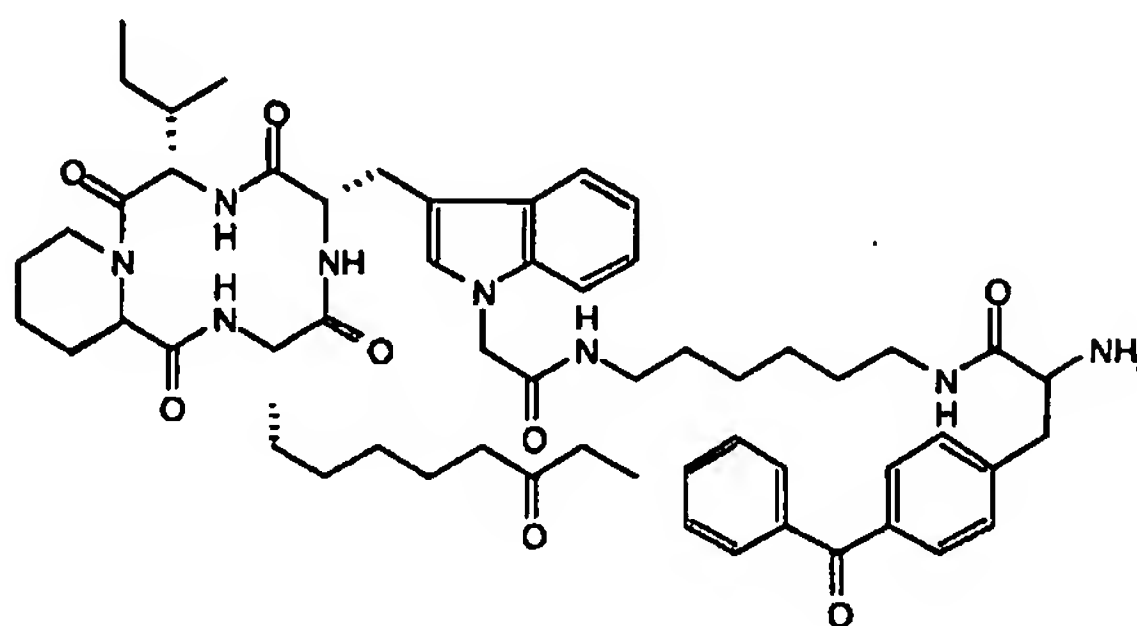
CH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液に、HOBT 0.5 mg、Fmoc-Phe (4-Bz)-OH (Fmoc=9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) 2.6 mg および EDCI 1 mg を加えた。次に DIEA 3 μL を加えた。RT で 2 時間後、後処理を行わずに、粗生成物について、傾斜溶離 (溶離液として 1:1 アセトン:ヘキサンおよび次に 5:95 MeOH:CHCl₃) を行うシリカゲルでのピペットカラム精製を行った。部分精製した実施例 85 の化合物を、¹H NMR によって特性決定した。TLC: R_f=0.26 (1:9:90 NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。TLC: R_f=0.53 (5:95 MeOH:CHCl₃)。

【0448】

実施例 86

【0449】

【化113】



【0450】

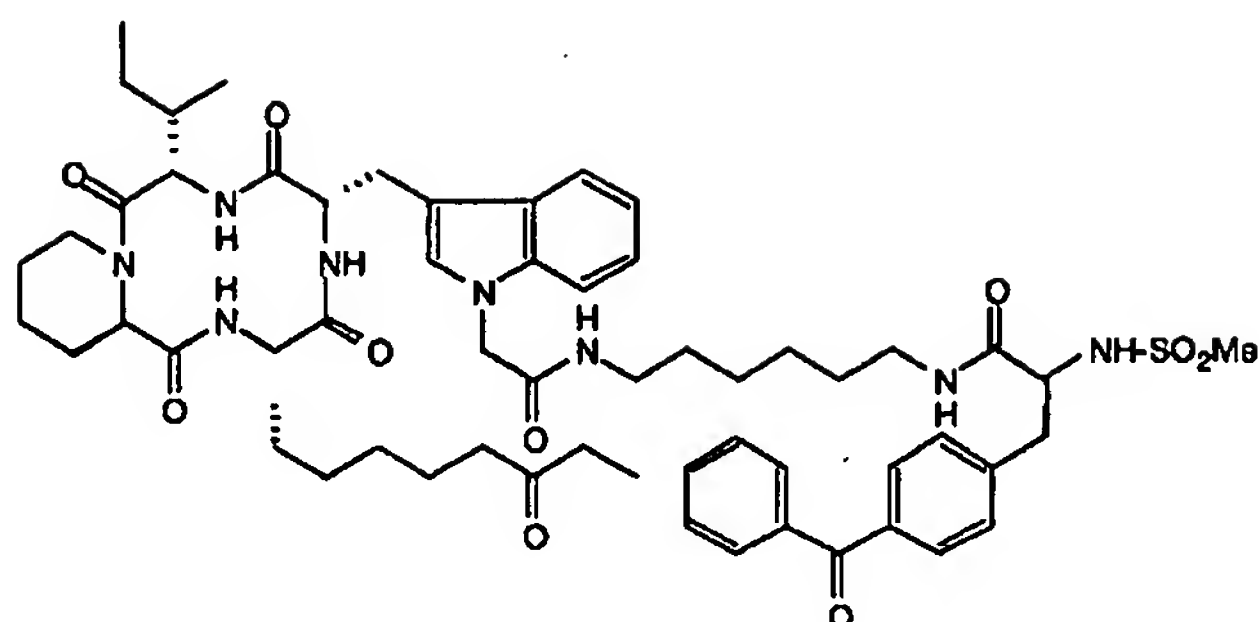
以下の方法によって実施例 86 の化合物を製造した。RT で、Fmoc 保護した実施例 85 の化合物 15 mg の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液にピペリジン 0.2 mL を加えた。RT で 3 時間後、減圧下に揮発分を除去して、実施例 86 の化合物を製造した。その取得物をそれ以上精製せずに実施例 87 で用いた。

【0451】

実施例 87

【0452】

【化114】



【0453】

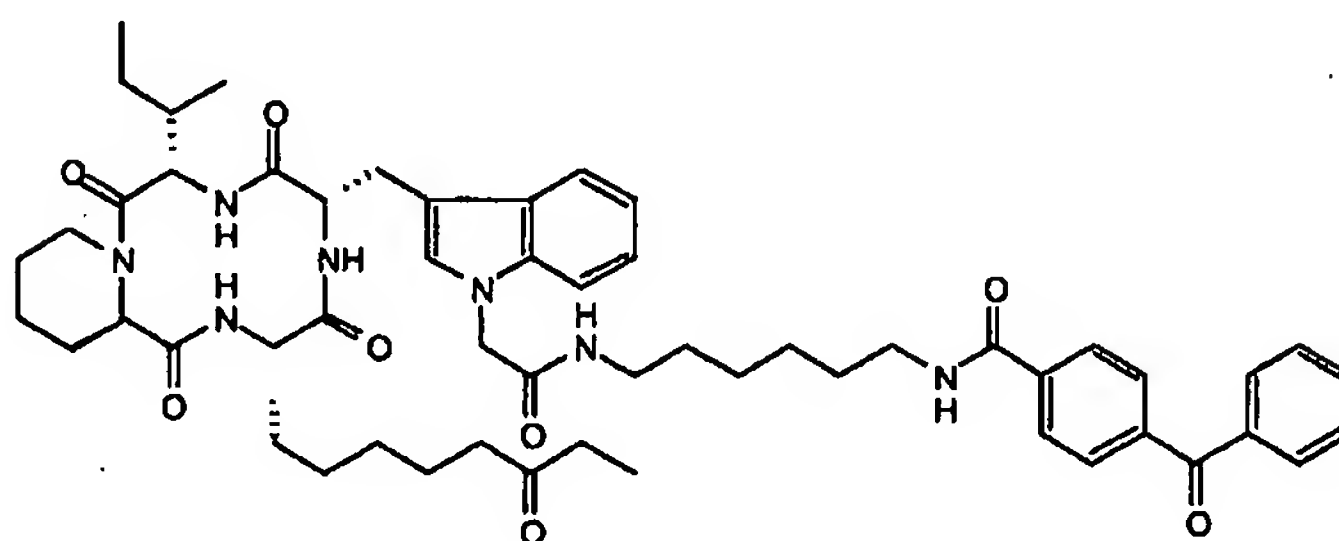
実施例86の粗生成物2mgの CH_2Cl_2 (0.2mL) 溶液に0℃で Et_3N 5 μL を加え、次に MeSO_2Cl 2 μL を加えた。30分後、 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ の1:9:90混合物3滴を加えることで反応停止した。溶離液として1:3:96 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、後処理を行わずに純粋な実施例87の化合物を得た。それを ^1H NMRで特性決定した。

【0454】

実施例88

【0455】

【化115】



【0456】

以下の手順によって、実施例88の化合物を製造した。最初に、 HOBT 6mg、 $(4-\text{Bz})\text{PhCO}_2\text{H}$ 10mg、 DIEA 23 μL および BOP 19.6mgをRTで CH_2Cl_2 250mLに加えて、 $(4-\text{Bz})\text{PhCO}(\text{OBT})$ を得た。次に、バイアル中で、 N -デスメトキシ- N -(6-アミノヘキシルアミノカルボニルメチル)-アピシジン1mgの CH_2Cl_2 (2

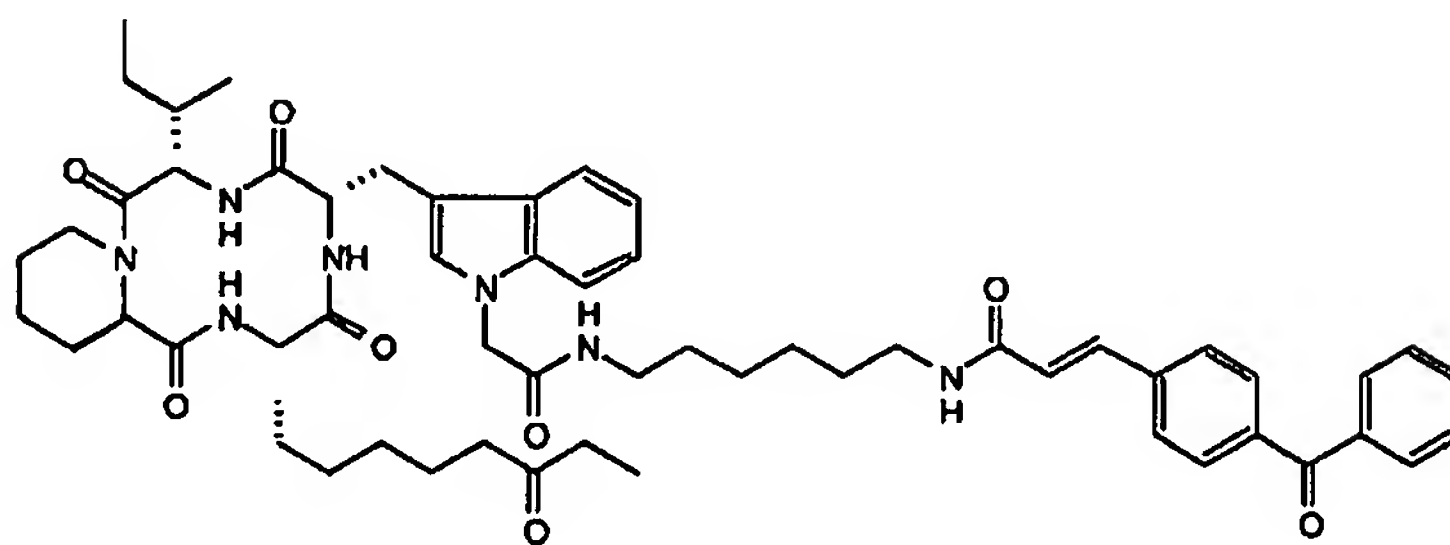
00 μ L) 溶液に、調製したばかりの (4-Bz) PhCO (OBT) 溶液を加えた。バイアルをホイルで包み、RTで終夜撹拌した。展開液として1:9:90 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC (250 μ mプレート1枚) によって、部分精製生成物を得た。展開液として1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC (250 μ mプレート1枚) によって、純粋な実施例88の化合物を得た。それを¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f=0.27 (1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0457】

実施例89

【0458】

【化116】



【0459】

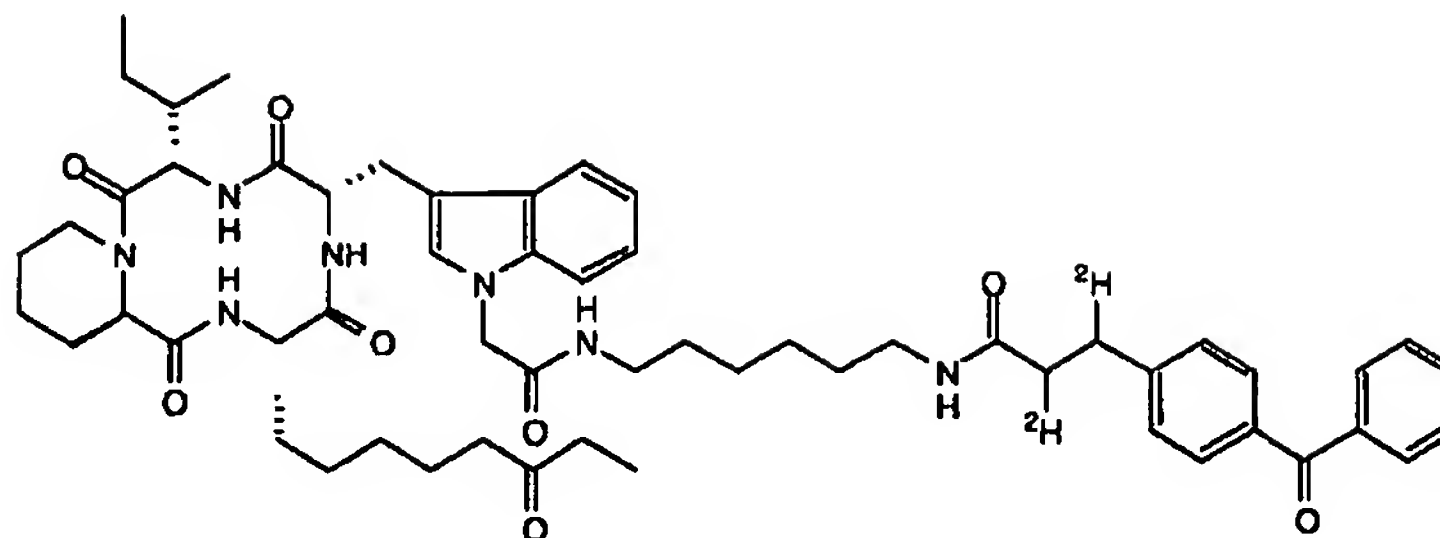
以下の手順によって、実施例89の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ-N-(6-アミノヘキシルアミノカルボニルメチル)-アピシジン9mgのCH₂Cl₂ (1mL) 溶液に、HOBT 3mg、Et₃N 6 μ Lおよび(4-Bz) PhCH=CHCO₂H 4.1mgを加え、次にBOP 13mgを加えた。4時間後、後処理を行わずに、1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって粗取得物を精製した。それによって純粋な実施例89の化合物13.4mgを得て、それを¹H NMRによって特性決定した。TLC: R_f=0.29 (1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。HPLC: t_R=4.90分 (7:3 MeCN:H₂O、1.5mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)

【0460】

実施例 90

【0461】

【化117】



【0462】

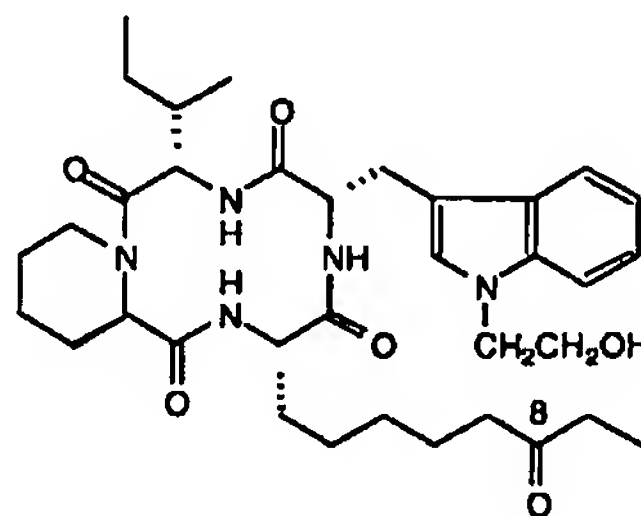
以下の手順によって、実施例90の化合物を製造した。RTで、実施例89の化合物4mgの1:1MeOH:CH₂Cl₂溶液に5%Pd/C触媒3mgを加え、重水素ガス雰囲気とした（風船圧）。1時間後、溶離液として1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルピペットカラムで溶液を精製して、純粋な実施例90の化合物2.9mgを得た。それを¹H NMRで特性決定した。TLC:R_f=0.34（1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃）。HPLC:t_R=4.66分（7:3MeCN:H₂O、1.5mL/分、ソルバックス（登録商標）RX-8）。

【0463】

実施例 91

【0464】

【化118】



【0465】

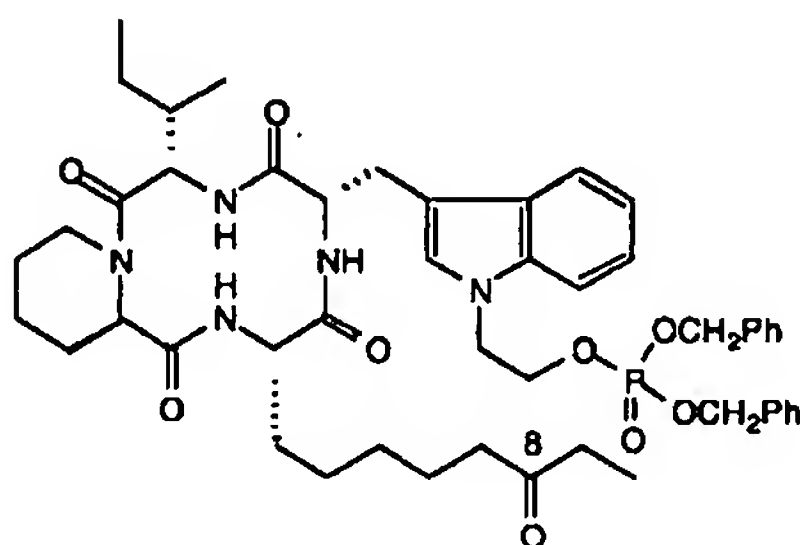
以下の手順によって、実施例91の化合物を製造した。シリルエーテルである実施例74dの化合物9mgのピリジン（0.2mL）溶液に0℃で、HF・ピリジン溶液（HF・ピリジン25mg、ピリジン10mLおよびTHF 25mLから調製）0.2mLを加えた。1.5時間後、飽和NaHCO₃を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水した。そうして得られたアルコール7.4mgをそれ以上精製せずに以下の実施例92で使用し、¹H NMRおよびMS [m/z : 638 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0466】

実施例92

【0467】

【化119】



【0468】

実施例91のアルコール7.4mgのCH₂Cl₂（4mL）溶液にRTで、1, 2, 4-トリアゾール422mgを加え、次に（PhCH₂O）₂PNEt₂ 610μLを加えることで実施例92の化合物を製造した。溶液を3時間経過させた後、揮発分を減圧下に除去することで黄色残留物を得た。次に、THF 7mLを黄色残留物に加えて溶液を得て、それを冷却して-40℃とした。その溶液に30%H₂O₂ 4.6mLを加え、昇温させてRTとした。30分間経過させた後、10%Na₂S₂O₃（水溶液）を加えることで反応停止し、飽和NaHCO₃（水溶液）および水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1：2アセトン：ヘキサンを用いるクロマトトロ

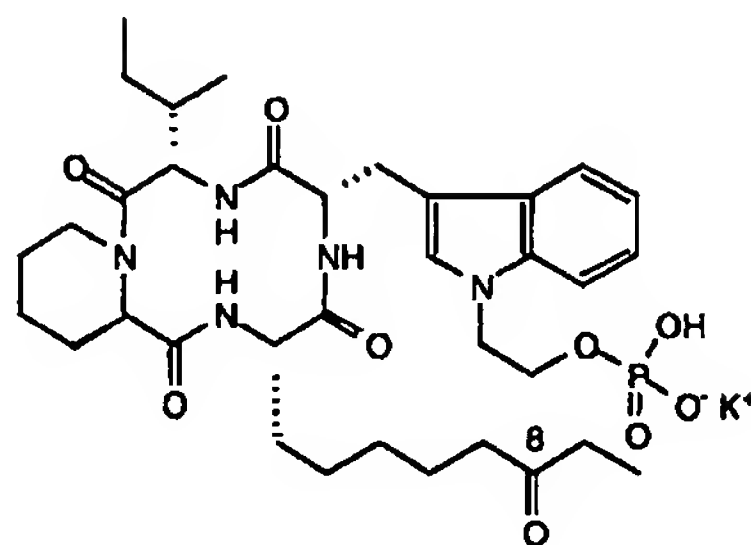
ン精製（1000 μ mプレート）によって、純粋な実施例92の化合物255mgを得て、それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 898 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0469】

実施例93

【0470】

【化120】



【0471】

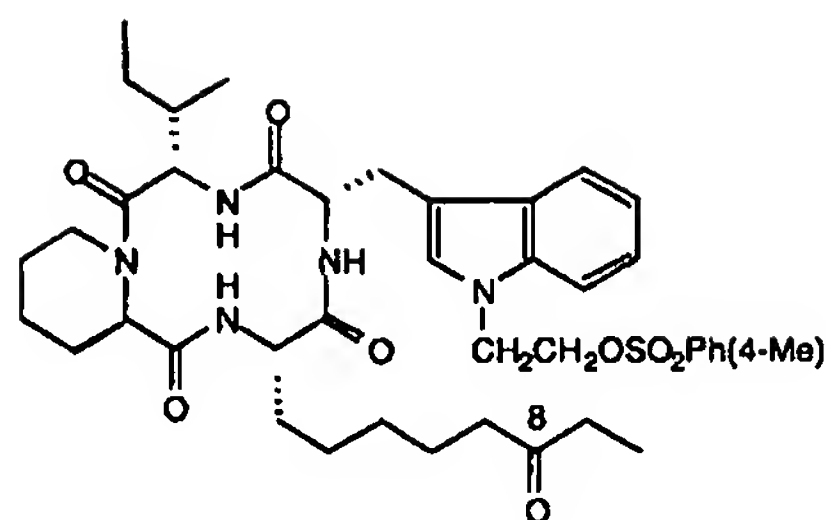
実施例92の化合物245mgのiPrOH（40mL）および水（1mL）の溶液に、 KHCO_3 27mgおよび10%Pd/C触媒25mgをRTで加えることで実施例93の化合物を製造した。12時間にわたって水素雰囲気とした（風船圧）。溶出液として1:1MeOH: H_2O を用いるセライトでの濾過によって触媒を除去した後、減圧下に揮発分を除去した。それ以上の精製は必要なく、実施例93の化合物214mgを得た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 718 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0472】

実施例94

【0473】

【化121】



【0474】

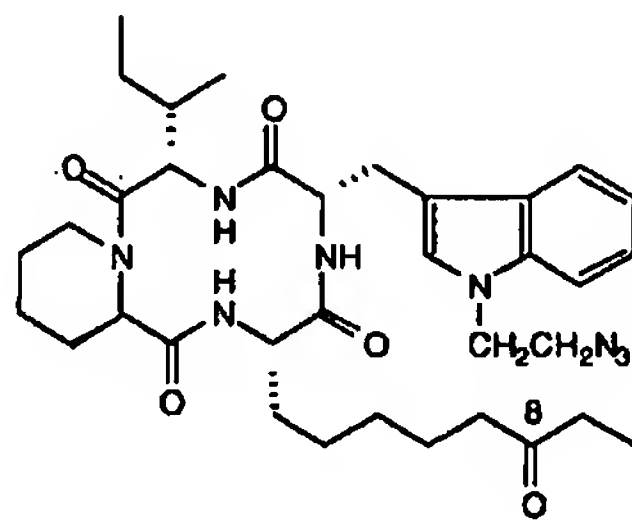
以下の手順によって実施例94の化合物を製造した。0℃で、アピシジンアルコール20mgのCH₂Cl₂ (2mL) 溶液にDMA P 2mgを加え、次にTs₂O 26mgを加えた。10分後、溶液を昇温してRTとし、3時間経過させた。次に、TsCl 10mgを加え、溶液を16時間経過させた。溶媒を減圧下に除去し、展開液として4:6アセトン:ヘキサンから1:9:90NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いる遠心TLCによって、純粋な実施例94の化合物1mgを得た。生成物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 792 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0475】

実施例95

【0476】

【化122】



【0477】

以下の手順によって実施例95の化合物を製造した。0℃で、N-デスメトキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-アピシジン300mgのCH₂Cl₂ (25mL) 溶液にPh₃P 247mgおよびZn(N₃)₃・ピリジン217mgを加え、次にDEAD 150μLを加えた。溶液を昇温させてRTとした。12時間経過させた後、減圧下に揮発分を除去した。展開液として1:3:96

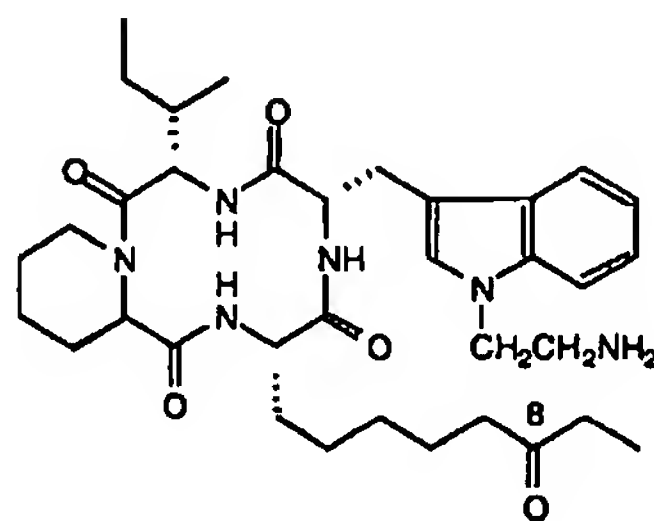
$\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのクロマトロンTLC (2mmプレート) によって、純粋な実施例95の化合物311mgを得た ($R_f = 0.32$, $1 : 9 : 90 \text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$)。それを、 ^1H NMRおよびMS [$m/z : 663 (M^+ + 1)$] によって特性決定した。

【0478】

実施例96

【0479】

【化123】



【0480】

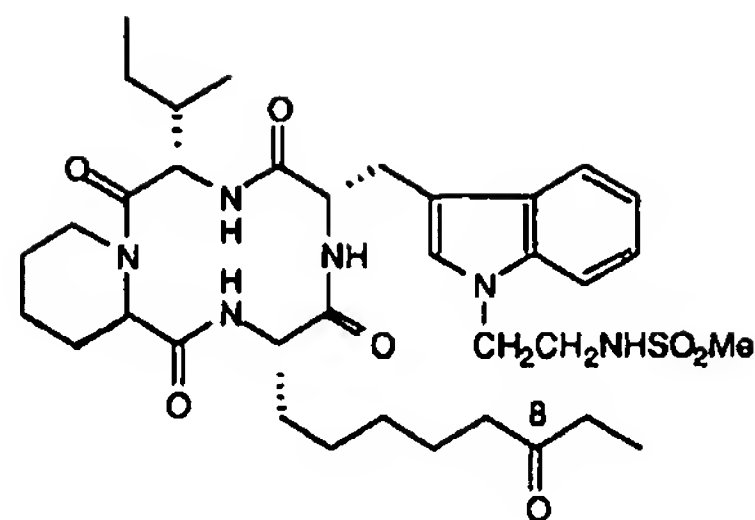
以下の手順によって実施例96の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ-N-(2-アジドエチル) アピシジン311mgの CH_2Cl_2 溶液に10% Pd/C触媒60mgを加え、水素雰囲気とした(風船圧)。8時間後、溶出液として3:7 iPrOH:CHCl₃を用いてセライトで触媒を濾過して、所望の生成物を得た。展開液として1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるクロマトロンPTLC (2000μmプレート1枚) によって、純粋な実施例96の化合物(200mg、 $R_f = 0.21$ (1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃))を得た。それを、 ^1H NMRおよびMS [$m/z : 637 (M^+ + 1)$] によって特性決定した。

【0481】

実施例97

【0482】

【化124】



【0483】

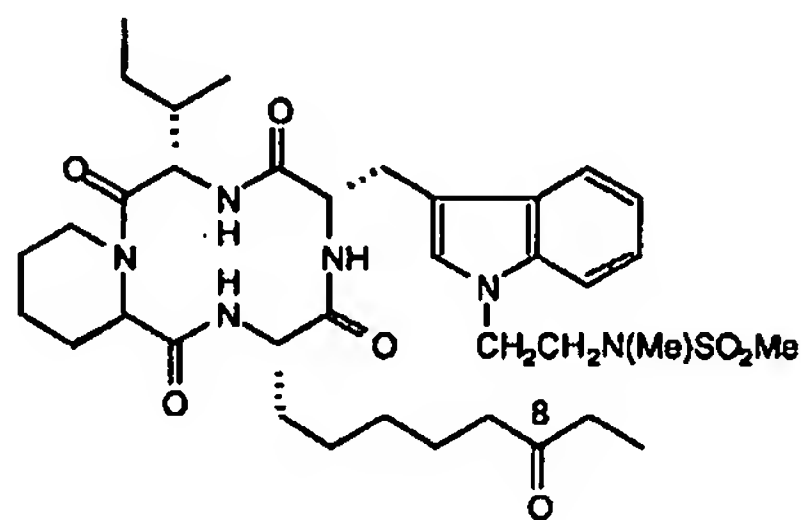
以下の手順によって実施例97の化合物を製造した。0℃で、N-デスメトキシ-N-(2-アミノエチル)アピシジン10mgのCH₂Cl₂ (0.5mL) 溶液に、Et₃N 9μLを加え、次にMeSO₂Cl 3.6μLを加えた。溶液を昇温させてRTとし、30分間攪拌した。飽和NaHCO₃を加えることで溶液の反応停止を行い、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC (250μmプレート1枚) によって、純粋な実施例97の化合物9mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 732 (M⁺+NH₄)] によって特性決定した。TLC: R_f=0.26 (1:1アセトン:ヘキサン)。HPLC: t_R=4.7分 (1:1MeCN:H₂O、1.5mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-C8)。

【0484】

実施例98

【0485】

【化125】



【0486】

以下の手順によって実施例98の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ

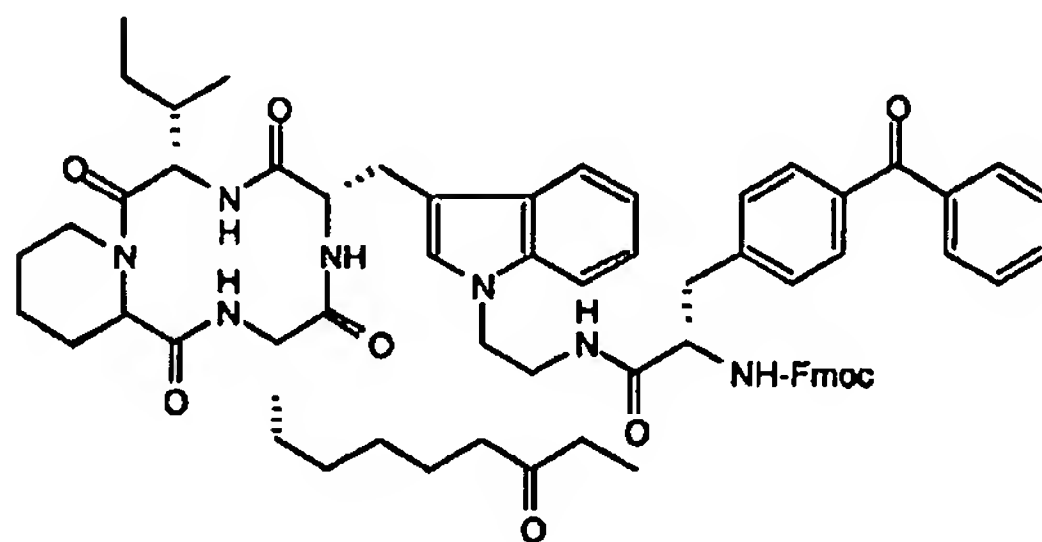
シー-N-2-メタンサルホンアミドエチルアピシジン4mgのTHF(0.28mL)溶液に、NaN(TMS)₂(1M THF溶液)7μLを加え、次にMeI 1.5μLを加えた。16時間後、水を加えることで溶液の反応停止を行い、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC(250μmプレート1枚)によって、純粋な実施例98の化合物2.2mgを得た。それを¹H NMRおよびMS[m/z:746.6(M⁺+NH₄)]によって特性決定した。TLC:R_f=0.42(1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0487】

実施例99

【0488】

【化126】



【0489】

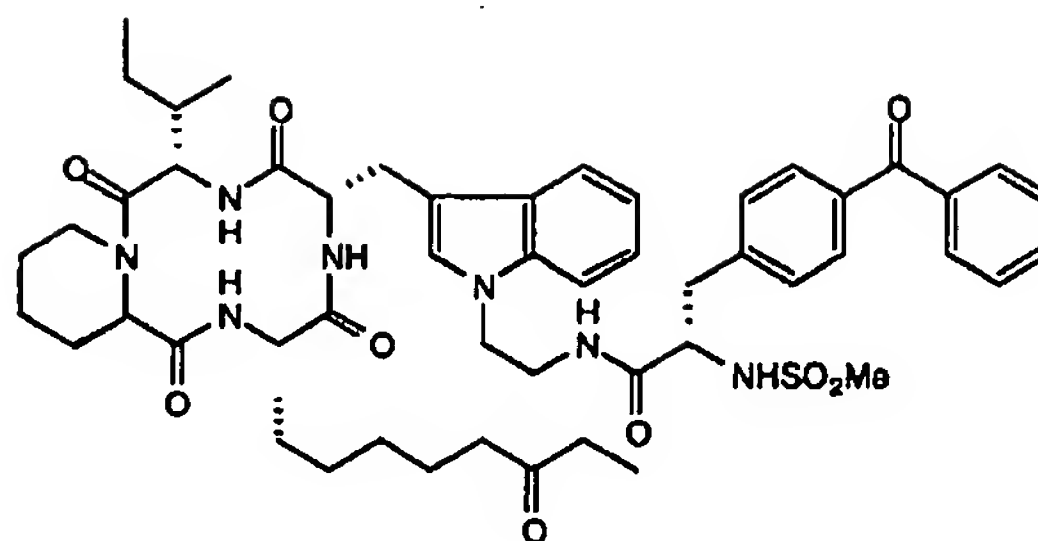
以下の手順によって実施例99の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ-N-(2-アミノエチル)-アピシジン16mgのCH₂Cl₂(1mL)溶液に、HOBT 5mg、TEA 7μLおよびFmoc-Phe(4-Bz)-OH 18.4mgを加え、次にBOP 16mgを加えた。RTで3時間後、溶離液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって溶液を精製して、純粋な実施例99の化合物を得た。それを¹H NMRによって特性決定した。TLC:R_f=0.50(1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃)。

【0490】

実施例 100

【0491】

【化127】



【0492】

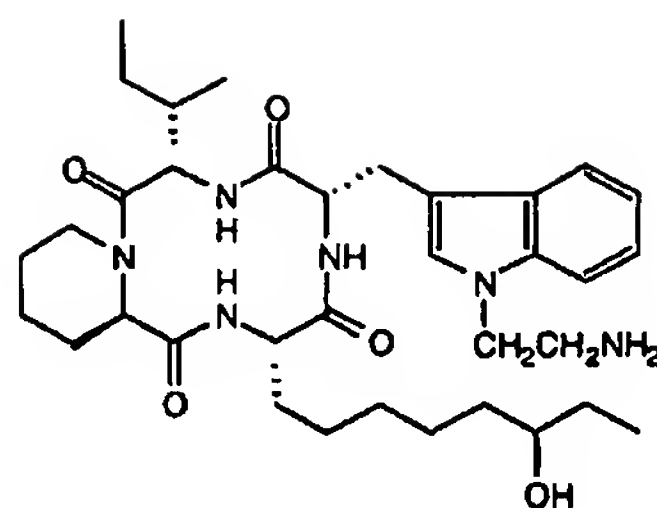
実施例99のFmoc保護アミン15mgのCH₂Cl₂ (2mL) 溶液にRTでピペリジン50μLを加えることで実施例100の化合物を製造した。RTで2時間後、溶液を減圧下に濃縮し、ジオキサンから凍結乾燥して残留ピペリジンを除去した。粗脱保護アミン生成物をCH₂Cl₂ 2mLに0℃で溶かし、Et₃N 5.6μLを加え、次にMeSO₂Cl (0.26M CH₂Cl₂ 溶液) 62μLを加えた。1時間後、飽和NaHCO₃ (水溶液) を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:4:95NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC (1000μmプレート1枚) によって、純粋な実施例100の化合物を得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 1080 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0493】

実施例 101

【0494】

【化128】



【0495】

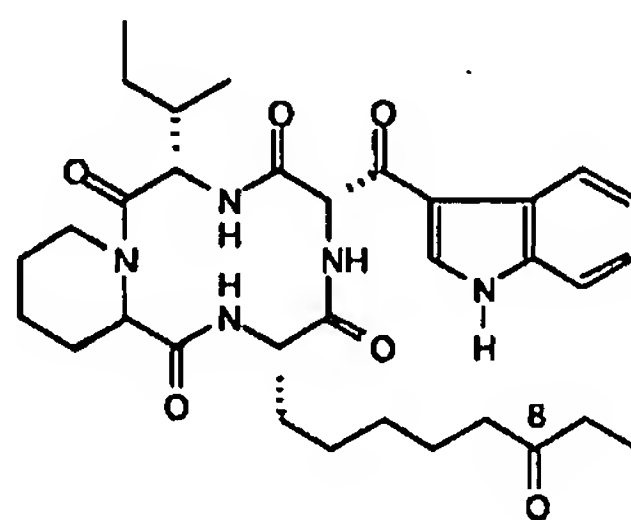
以下の手順によって実施例101の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシ-N-(2-アミノエチル)アピシジン20mgのMeOH(2mL)溶液に、 NaBH_4 8mgを加えた。RTで2時間後、溶液にアセトンを加えて反応停止し、溶液を飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として1:9:90 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例101の化合物を得た。それを ^1H NMRによって特性決定した。TLC: $R_f=0.28$ (1:9:90 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$)。

【0496】

実施例102

【0497】

【化129】



【0498】

以下の手順によって実施例102の化合物を製造した。RTで、N-デスメトキシアピシジン20mgの9:1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (1.1mL)溶液に、DDQ 16.1mgを加えて暗紫色溶液を得たが、それは30分間かけて血液のように赤くなった。溶液を 0°C で12時間経過させた。後処理を行わずに、溶離液として4:6 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ を用いるRP-HPLCによって溶液を精製した。

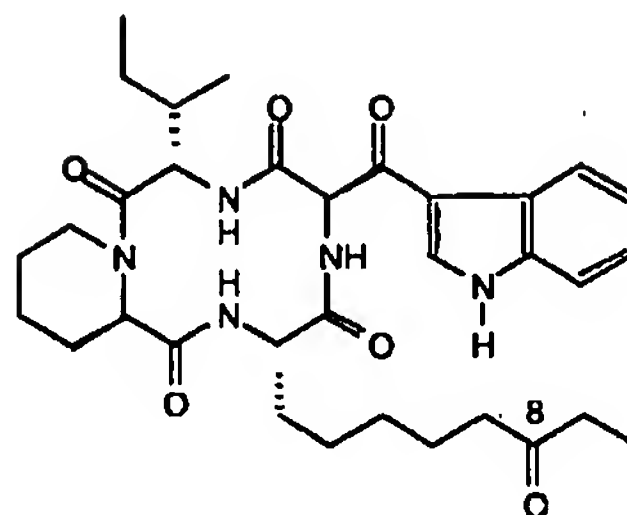
。それによって実施例102の化合物15mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 608 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0499】

実施例103

【0500】

【化130】



【0501】

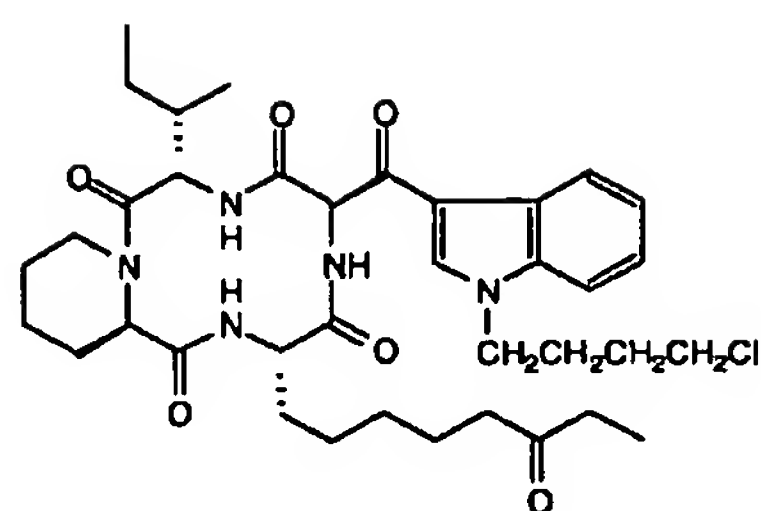
以下の手順によって実施例103の化合物を製造した。RTで、シクロ(β-オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) 6mgのCH₂Cl₂ (0.5mL) 溶液に、Et₃N 1.5μLを加えた。10分後、後処理を行わずに溶離液として1:1MeCN:H₂Oを用いるRP-HPLCによって溶液を精製した。これによって純粋な実施例103の化合物3mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 608 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0502】

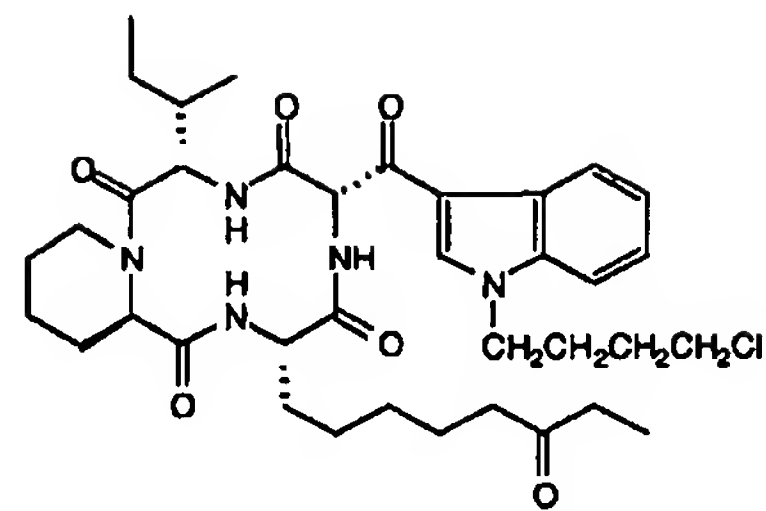
実施例104Aおよび104B

【0503】

【化131】



実施例 104a



実施例 104b

【0504】

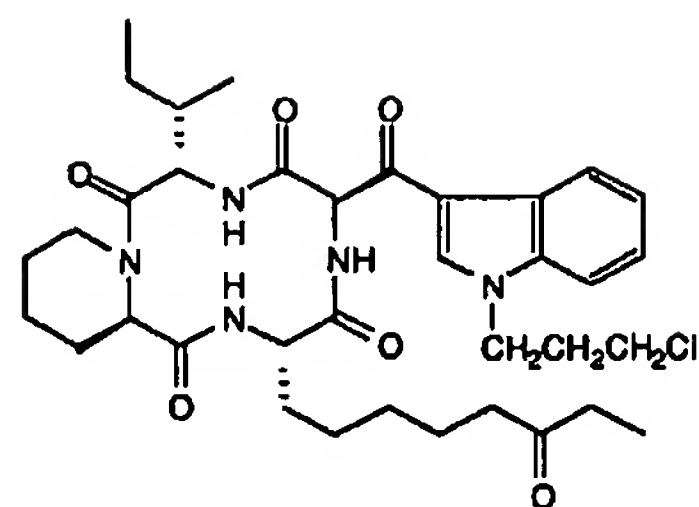
以下の手順によって実施例104aおよび104bの化合物を製造した。RTで、 β -オキソ-N-デスメトキシアピシジン300mgのHMPA 0.25 mLを含むDMF (0.5 mL) 溶液にBrCH₂CH₂CH₂CH₂Cl 0.14 mL、nBu₄NI 0.5 gおよび95%NaH 25 mgを加えた。溶液を4分間のN₂吹き込みによって脱気し、100℃で90分間加熱した。溶液を冷却してRTとし、飽和ブライン/飽和NaHCO₃に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96NH₃:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC (1500 μ mプレート2枚) によって、実施例104aおよび104bの化合物の純粋な混合物を得た。その純粋な生成物を¹H NMRおよびMS [m/z:各異性体について698.5 (M⁺+1)] によって特性決定した。収量はD-Trp異性体150 mgおよびL-Trp異性体120 mgであった。TLC:R_f=D-Trp異性体で0.42ならびにL-Trp異性体で0.25 (2:3アセトン:ヘキサン)。

【0505】

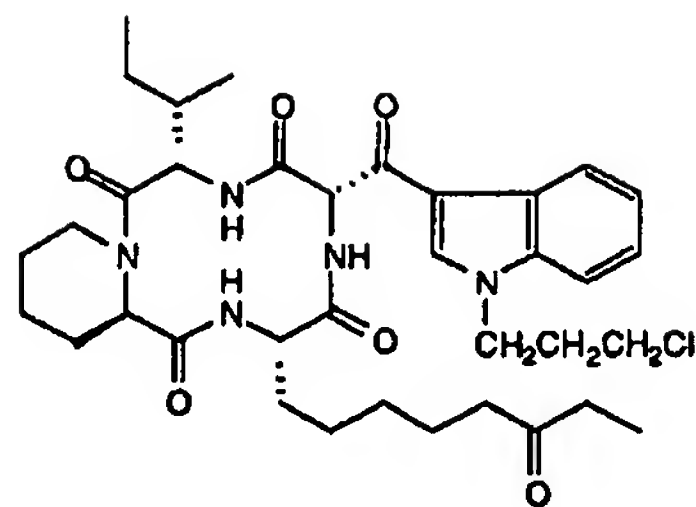
実施例105Aおよび105B

【0506】

【化132】



実施例 105a



実施例 105b

【0507】

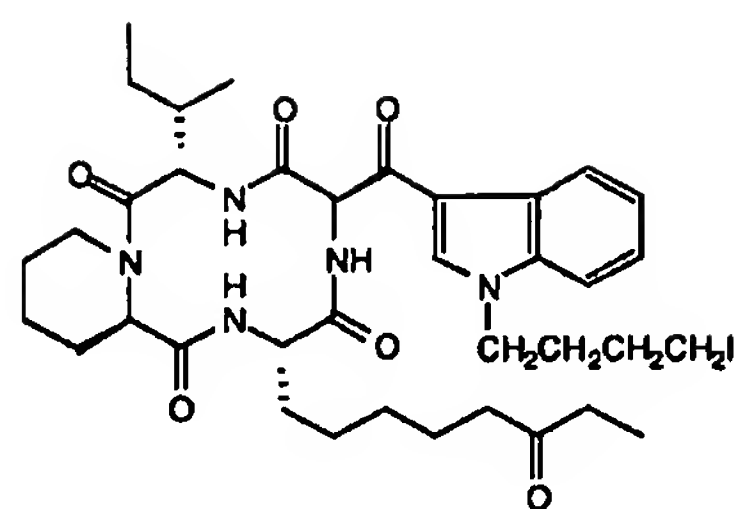
RTで、 β -オキソ-N-デスメトキシアピシジン300mgのHMPA 0.25mLを含むDMF (0.5mL) 溶液にRTで、 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 0.12mL、 nBu_4NI 0.5gおよび95%NaH 25mgを加えることで、実施例105aおよび105bの化合物を製造した。溶液を4分間の N_2 吹き込みによって脱気し、100℃で90分間加熱した。溶液を冷却してRTとし、1:1飽和ブライン:飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:3:96 NH_3 :MeOH: CHCl_3 を用いるシリカゲルでのPTLC (1500 μm プレート2枚) によって、実施例105aおよび105bの化合物の純粋な混合物を得た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z :各異性体について684.5 (M^++1)] によって特性決定した。収量: D-Trp異性体120mgおよびL-Trp異性体80mg。TLC: R_f =D-Trp異性体で0.55ならびにL-Trp異性体で0.27 (2:3アセトン:ヘキサン)。

【0508】

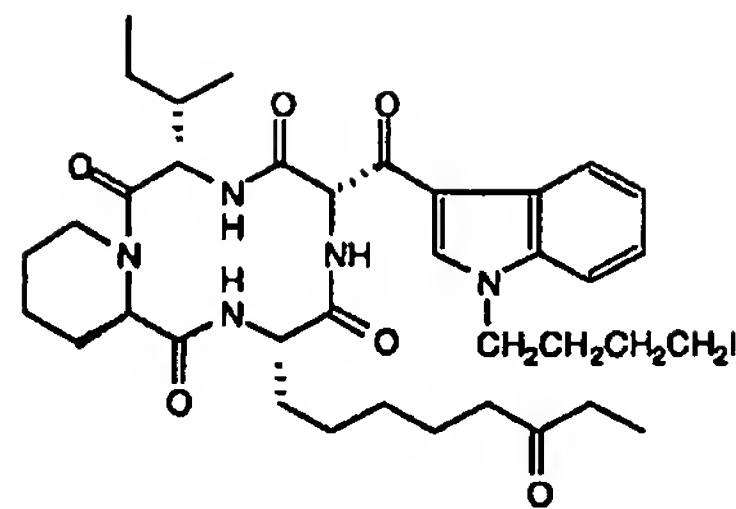
実施例106Aおよび106B

【0509】

【化133】



実施例 106a



実施例 106b

【0510】

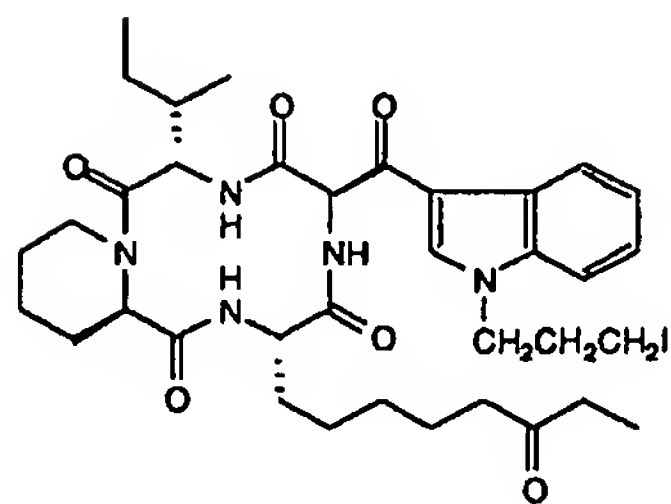
シクロ (N-(4-クロロ-n-ブチル)-β-オキシ-D-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) 120mg の脱水 MeCN (2.2mL) 溶液に、NaI 516mg を加えることで実施例 106a および 106b の化合物を製造した。得られた溶液を 60℃ で 12 時間加熱した。溶液を冷却して RT とし、1:1 ブライン: 飽和 NaHCO₃ で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。これによって、実施例 106a および 106b の化合物の混合物 100mg を得た。それを ¹H NMR および MS [m/z: 各異性体について 790.5 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC: R_f=D-Trp 異性体で 0.58 ならびに L-Trp 異性体で 0.41 (1:3:96 NH₄OH: MeOH: CHCl₃)。

【0511】

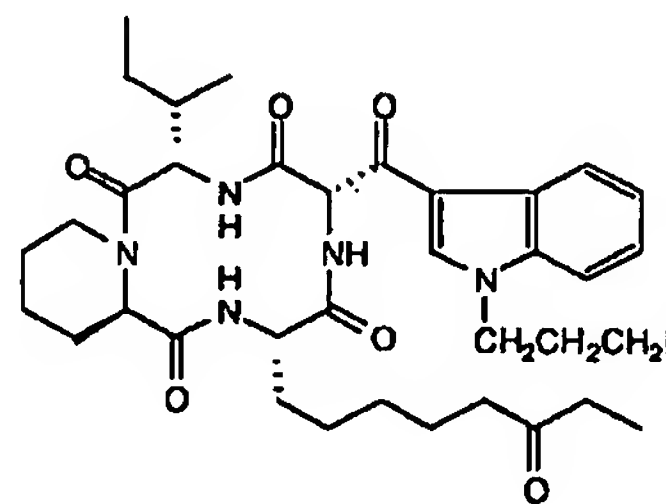
実施例 107A および 107B

【0512】

【化134】



実施例 107a



実施例 107b

【0513】

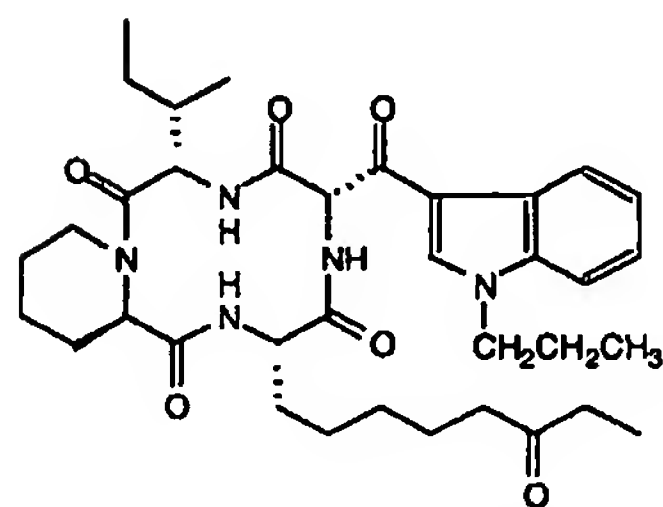
シクロ (N-(4-クロロ-n-プロピル) -β-オキソ-D-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) 80mg の脱水 MeCN (1.5 mL) 溶液に、NaI 350mg を加えることで実施例 107a および 107b の化合物を製造した。得られた溶液を 60℃ で 12 時間加熱した。溶液を冷却して RT とし、1:1 ブライン: 飽和 NaHCO₃ で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。これによって、実施例 107a および実施例 107b の化合物の混合物 70mg を得た。それを ¹H NMR および MS [m/z: 各異性体について 776.5 (M⁺+1)] によって特性決定した。TLC: R_f=D-Trp 異性体で 0.53 ならびに L-Trp 異性体で 0.42 (1:3:96 NH₄OH: MeOH: CHCl₃)。

【0514】

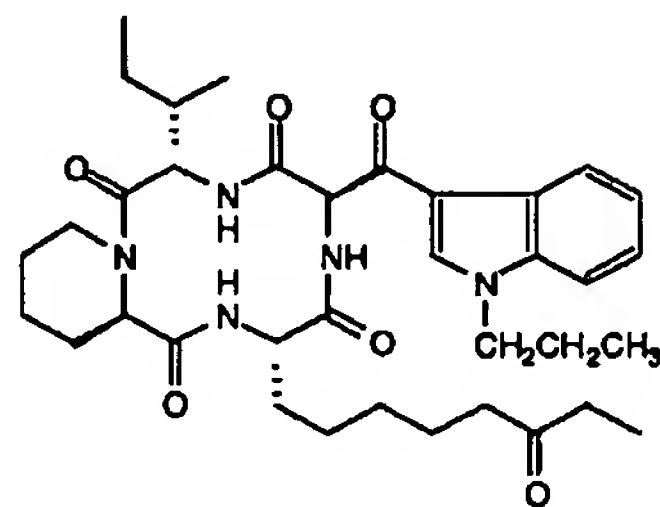
実施例 108A および 108B

【0515】

【化135】



実施例 108a



実施例 108b

【0516】

シクロ (N-(3-ヨード-n-プロピル) -β-オキソ-D-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) およびシクロ (N-(3-ヨード-n-プロピル) -β-オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) の約 1:1 混合物 40mg の CH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液に、MgBr₂·H₂O 30mg および nBu₃SnH 30μL を加えることで、実施例 108a および 108b の化合物を製造した。得られた溶液を冷却して -78℃ とした。次に Et₃B 100μL を加え、次に注射器から酸素ガス 500μL を 2 時間かけて加えた。1

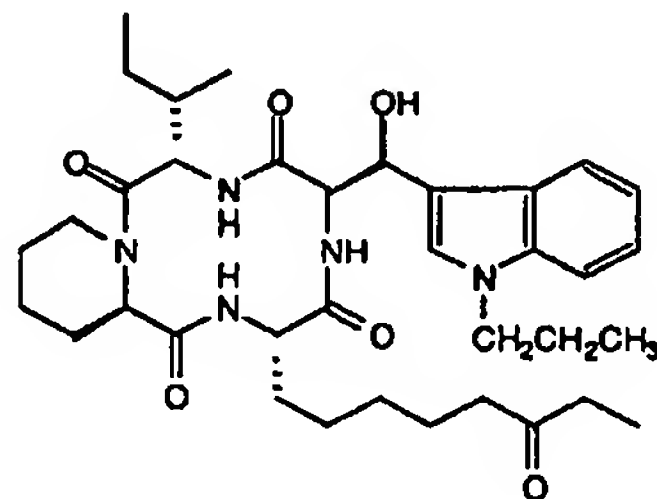
: 1 ブライン: 飽和 NaHCO_3 を -78°C で加えることで反応停止した。溶液を昇温させて RT とし、 CH_2Cl_2 で分配し、有機層を Na_2SO_4 で脱水した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物をヘキサン: MeCN (1: 3) の間で分配した。 MeCN 層をヘキサンで洗浄し (3 回)、 MeCN 層を減圧下に濃縮した。展開液として 1: 3: 96 NH_4OH : MeOH : CHCl_3 を用いるシリカゲルでの PTLC ($1000\mu\text{m}$ プレート 1 枚) によって、純粋な生成物を得た。純粋生成物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 各異性体について 650. 6 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。 TLC : $R_f = \text{D-Trp}$ 異性体で 0. 69 ならびに L-Trp 異性体で 0. 51 (1: 3: 96 NH_4OH : MeOH : CHCl_3)。

【0517】

実施例 109

【0518】

【化136】



【0519】

以下の手順によって実施例 109 の化合物を製造した。シクロ (N- (3-ヨード-n-プロピル) - β -オキソ-D- (および L、約 1: 1) - Trp -L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) の混合物 22 mg のトルエン (0. 6 mL) 溶液に、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 5 mg および $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ 38 μL を加えた。溶液に窒素を 5 分間吹き込み、それを 100°C で 2 時間加熱した。溶液を冷却して RT とし、減圧下に濃縮し、残留物をヘキサン: MeCN (1: 3) の間で分配した。 MeCN 層をヘキサンで洗浄し (3 回)、 MeCN 層を減圧下に濃縮した。展開液として 4: 6 アセトン: ヘキサンを用いるシリカゲルでの PTLC によって、純粋な実施例 10

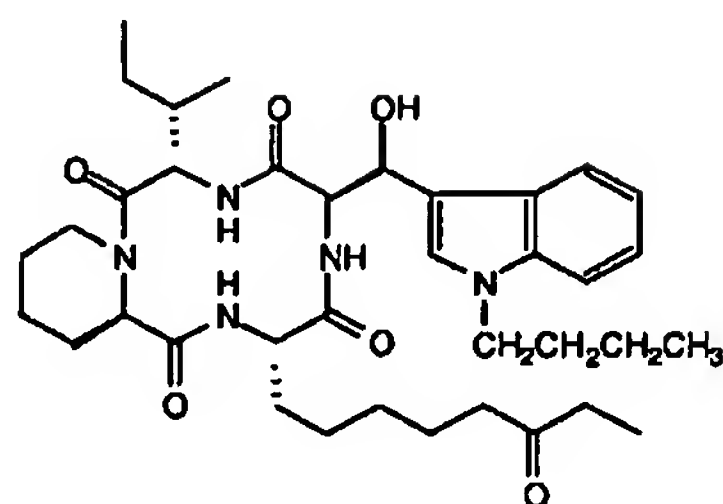
9の化合物10mgを得た。それを、 ^1H NMRおよびMS [m/z : 652, 7 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。TLC: $R_f = 0.50$ および 0.43 (β -ヒドロキシ異性体の混合物) (1:3:96 NH_4OH : MeOH : CHCl_3)。

【0520】

実施例110

【0521】

【化137】



【0522】

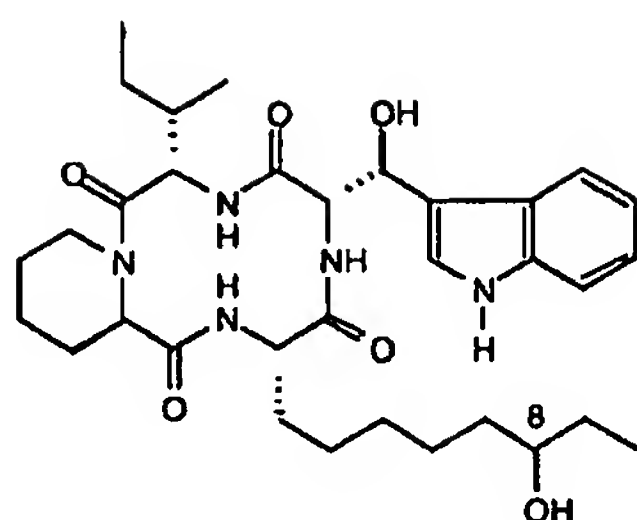
以下の手順によって実施例110の化合物を製造した。RTで、シクロ (N-(4-ヨード-n-ブチル)- β -オキシ-D-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) およびシクロ (N-(4-ヨード-n-ブチル)- β -オキシ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) の約1:1混合物31mgのトルエン (0.8mL) 溶液に、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル6mgおよび $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ 52 μL を加えた。溶液に窒素を5分間吹き込み、それを100℃で2時間加熱した。溶液を冷却してRTとし、減圧下に濃縮し、残留物をヘキサン: MeCN (1:3) の間で分配した。 MeCN 層をヘキサンで洗浄し (3回)、 MeCN 層を減圧下に濃縮した。精製を行わずに、実施例110の化合物を ^1H NMRによって特性決定した。TLC: $R_f = 0.66$ (1:3:96 NH_4OH : MeOH : CHCl_3)。

【0523】

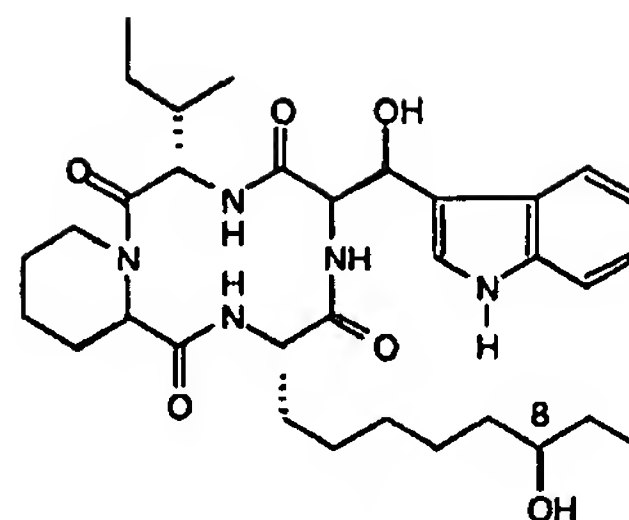
実施例111Aおよび111B

【0524】

【化138】



実施例 111a



実施例 111b

【0525】

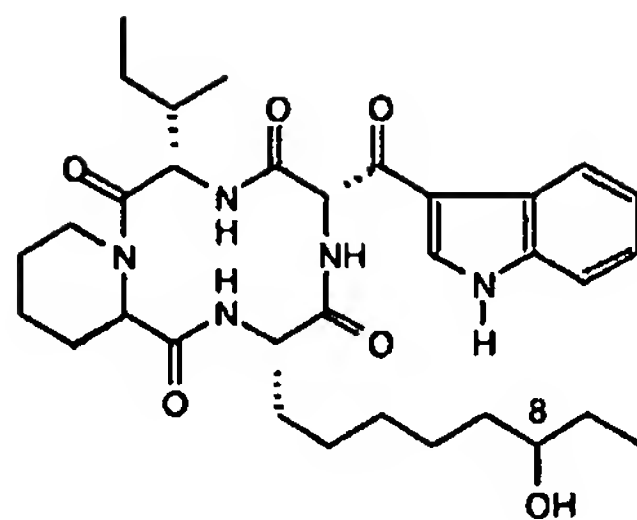
β -オキソ-N-デスメトキシアピシジン 3 mg の EtOH (0.25 mL) 溶液に 0℃ で NaBH_4 1 mg を加えることで、実施例 111a および 111b の化合物を製造した。RT で 2.5 時間および 0℃ で 10 時間後、溶液を飽和 NH_4Cl に投入し、3:1 EtOAc:iPrOH で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。傾斜溶離 (2:3 から 1:1 MeCN:H₂O) を用いる RP-HPLC によって、純粋な実施例 111a および 111b の化合物の混合物を得て、¹H NMR および MS [m/z : 両方の異性体について 594 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$)] によって特性決定した。TLC: R_f = D-Trp 異性体で 0.50 ならびに L-Trp 異性体で 0.28 (1:9:90 NH_4OH :MeOH:CHCl₃)。TLC: R_f = 0.26 (1:1 アセトン:ヘキサン)。HPLC: t_R = D-Trp 異性体で 3.9 分および L-Trp 異性体で 3.5 分 (1:1 MeCN:H₂O、1.5 mL/分、ソルバックス (登録商標) RX-C8)。

【0526】

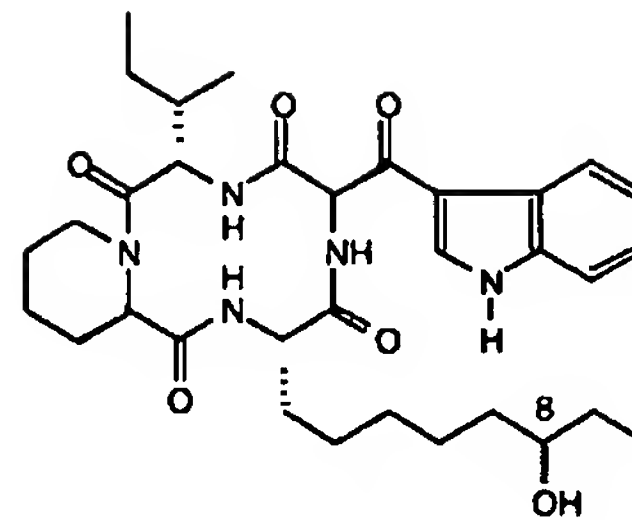
実施例 112A および 112B

【0527】

【化139】



実施例 112a



実施例 112b

【0528】

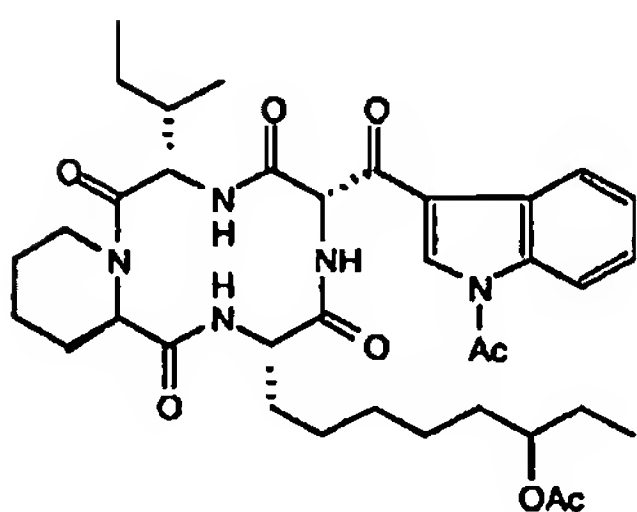
シクロ (β-オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) 10mg の MeOH (0.2 mL) 溶液に RT で $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を加えることで、実施例 112a および 112b の化合物を製造した。5 分後、溶液を冷却して 0℃ とし、 NaBH_4 0.6 mg を加えた。溶液を飽和 NH_4Cl に投入し、EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として 1:1 MeCN:H₂O を用いる RP-HPLC によって、実施例 112a の化合物 0.7 mg および実施例 112b の化合物 1.3 mg の純粋な混合物を得て、¹H NMR および MS [m/z : 各異性体について 609 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0529】

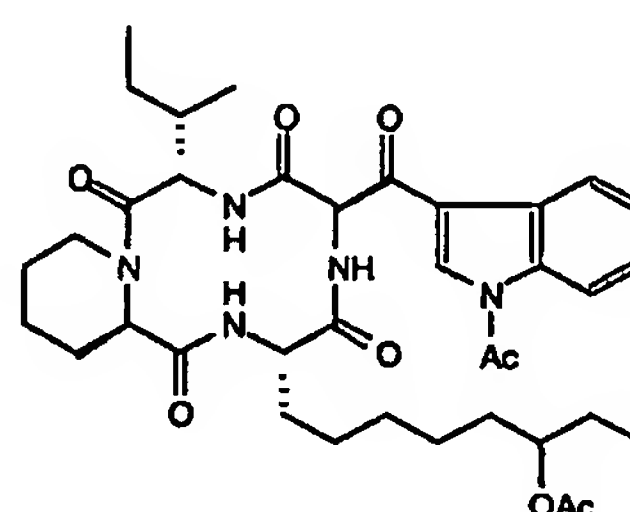
実施例 113A および 113B

【0530】

【化140】



実施例 113a



実施例 113b

【0531】

シクロ (β-オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ

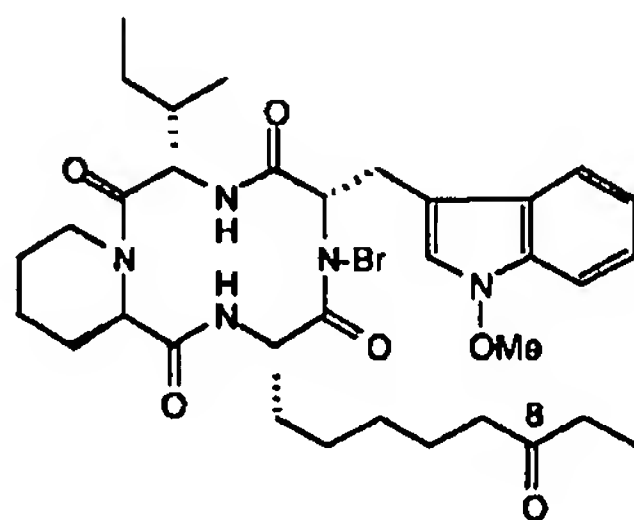
－8－ヒドロキシ－デカノイル）700mgのジクロロエタン（115mL）溶液にRTでDMAP 14mgおよびAc₂O 0.533mLを加えることで、実施例113aおよび113bの化合物を製造した。8時間後、混合物を飽和NH₄Clに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として2：8から4：6アセトン：ヘキサンで傾斜溶離を用いる分取クロマトロン（4μmプレート）によって、実施例113aおよび実施例113bの化合物の混合物8mgを得た。純粋なエピマー異性体を¹H NMRおよびMS [m/z：694.4 (M⁺+1)] によって特性決定した。D-Trp異性体：収量140mg；TLC：R_f=0.71（1：1アセトン：ヘキサン）；MS [m/z：694.4 (M⁺+1)]。L-Trp異性体：収量110mg；TLC：R_f=0.57（1：1アセトン：ヘキサン）；MS [m/z：694.5 (M⁺+1)]。

【0532】

実施例114

【0533】

【化141】



【0534】

以下の手順によって実施例114の化合物を製造した。RTで、アピシジン100mgのCCl₄（5.3mL）溶液に、N-ブromoコハク酸イミド28.5mgおよび過酸化ベンゾイル1.2mgを加えた。次に、溶液に窒素を5分間吹き込んだ、溶液を15分間還流させ、冷却してRTとした。展開液として1：3：96NH₃：MeOH：CHCl₃（1回の展開）と次に4：6アセトン：ヘキサン（2回の展開）を用いるシリカゲルでのPTLC（1000μmプレート3枚）によって、純粋な実施例114の化合物62mgを得て、それを¹H N

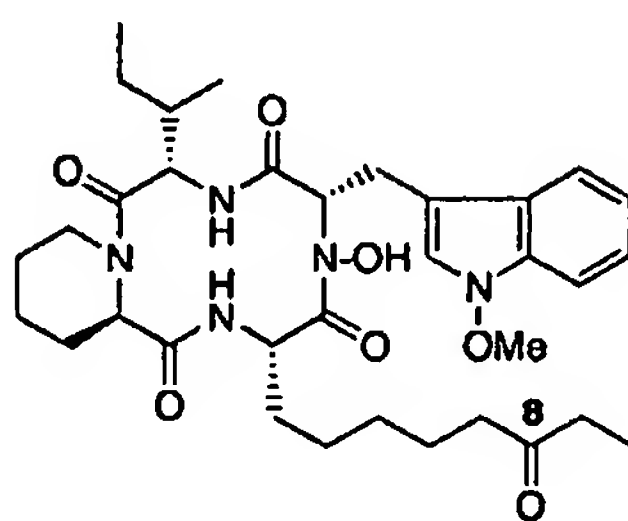
MRおよびMS [m/z : 704 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。RP-HPLC : t_R = 5.02分 (アピシジン : t_R = 4.82分)、6 : 4 MeCN : H₂O、1.5 mL/分。

【0535】

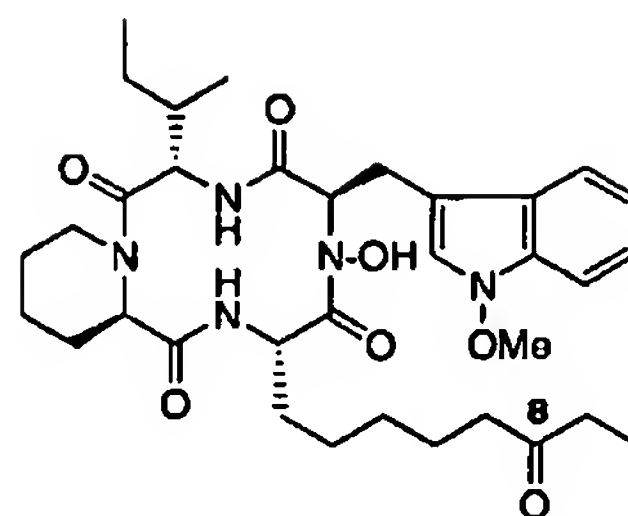
実施例115Aおよび115B

【0536】

【化142】



実施例 115a



実施例 115b

【0537】

以下の方法EおよびFによって、実施例115aの化合物（移動性生成物A）および実施例115bの化合物（極性生成物B）を製造した。

【0538】

方法E

0℃で、AgBH₄ 4mgの3 : 1 DMSO : CH₂Cl₂ (250 μL) 溶液に実施例114の化合物10mgを加えた。10分間経過させた後（この時点で、TLCでは原料の臭化物が消失しているのが示された）、Et₃N 10 μLを加え、溶液をさらに1時間経過させた。水を加えることで反応停止した。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1 : 1 アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC (250 μmプレート1枚) によって、実施例115aおよび115bの化合物の純粋な混合物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z : 両方の異性体について640 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。TLC : R_f = 実施例115aの化合物（移動性生成物A）で0.48および実施例115bの化合物（極性生成物B）で0.41。1 : 1 アセトン : ヘキサン。

【0539】

方法F

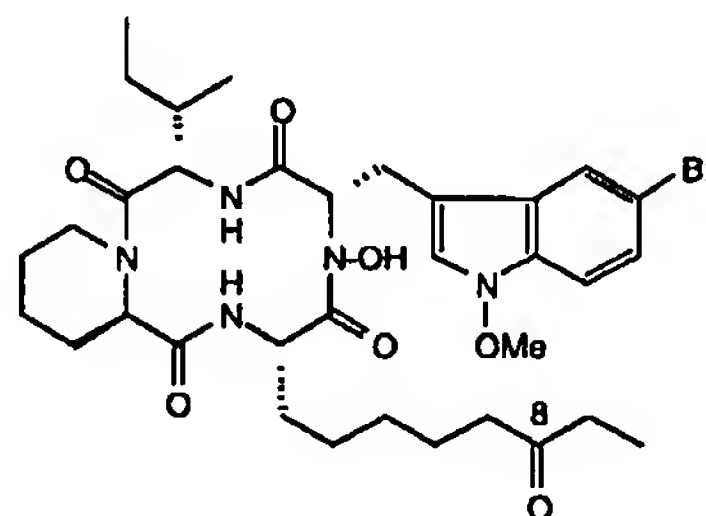
RTで、アピシジン43mgの CH_2Cl_2 溶液に、 NaHCO_3 12mgを加え、次に85%MCPBA 18mgを加えた。得られた溶液を12時間高撹拌した。溶液を飽和 NaHCO_3 （水溶液）に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC（250 μm プレート1枚）によって、純粋な実施例115aの化合物を得た。これは全ての点で、上記方法Eからの実施例115aの化合物すなわち移動性生成物Aと同一であった。

【0540】

実施例116

【0541】

【化143】



【0542】

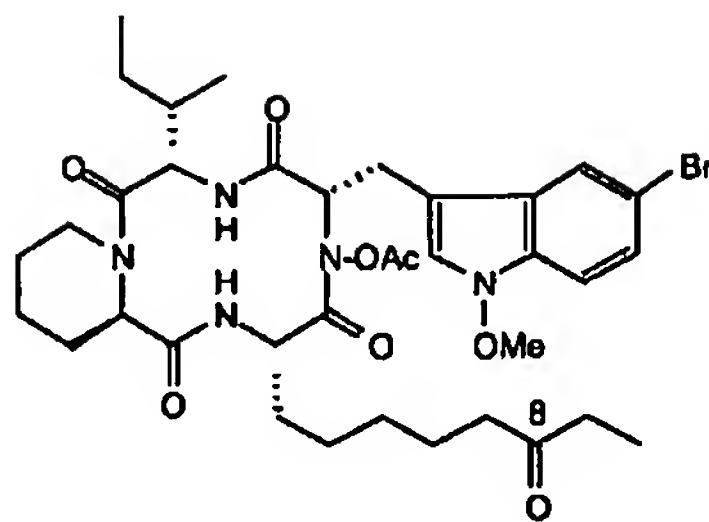
実施例115a方法Eの手順に従って、実施例116の化合物を製造した。実施例114の化合物10mgを原料として実施例116の化合物4mgを得て、それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 718.6 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0543】

実施例117

【0544】

【化144】



【0545】

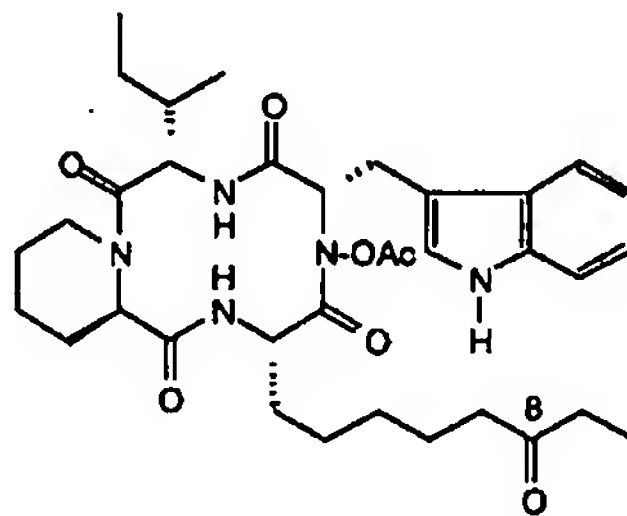
実施例115bの化合物5. 4mgの $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ($375\mu\text{L}$) 溶液に Ac_2O $4\mu\text{L}$ を加え、次にDMAP 0.3mgを加えることで、実施例117の化合物を製造した。1.5時間後、窒素気流下に揮発分を除去した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC ($250\mu\text{m}$ プレート1枚) によって、純粋な実施例117の化合物6mgを得た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 762 (M^++1)] によって特性決定した。

【0546】

実施例118

【0547】

【化145】



【0548】

以下の手順によって実施例118の化合物を製造した。実施例117の化合物5mgの CH_2Cl_2 溶液にRTで、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 1mgを加え、水素雰囲気とした(風船圧)。2時間経過させた後、溶液を濾過し、減圧下に濃縮した。1:9:90 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例118の化合物3.5mgを得

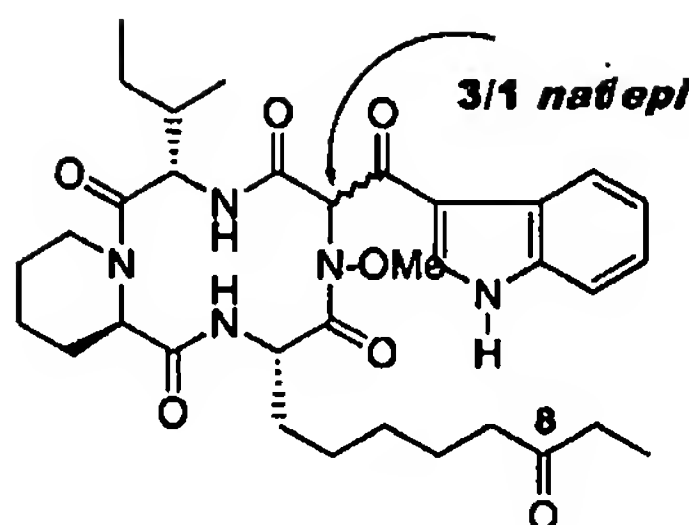
た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 652 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0549】

実施例119

【0550】

【化146】



【0551】

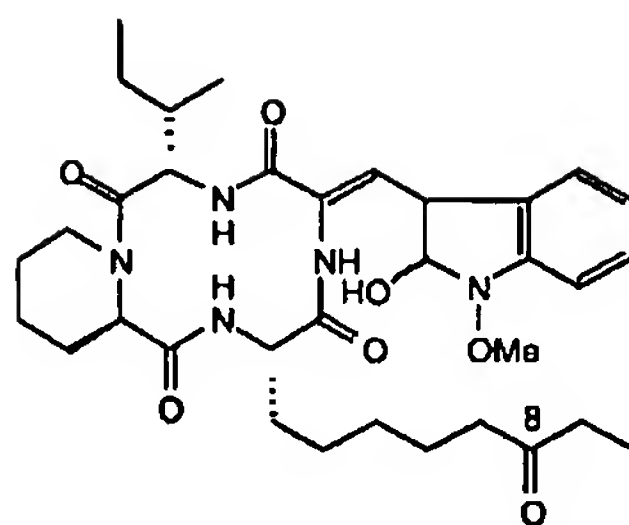
以下の手順によって実施例119の化合物を製造した。 β -オキソ-N-デスメトキシーアピシジン25mgのMeOH (1.5mL) 溶液にRTでピリジン15 μ Lを加え、次にPb(OAc)₄ 126mgを加えた。48時間経過させた後、溶液を冷却して0℃とし、飽和Na₂S₂O₃ (水溶液) を加えた。溶液を飽和NH₄Cl (水溶液) : ブライン (1 : 1) に投入し、iPrOH : CHCl₃ (3 : 7) で抽出し、Na₂SO₄ で脱水した。溶液を濾過し、減圧下に濃縮した。1 : 9 : 90 NH₄OH : MeOH : CHCl₃ を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例119の化合物36mgを得た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 638 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0552】

実施例120

【0553】

【化147】



【0554】

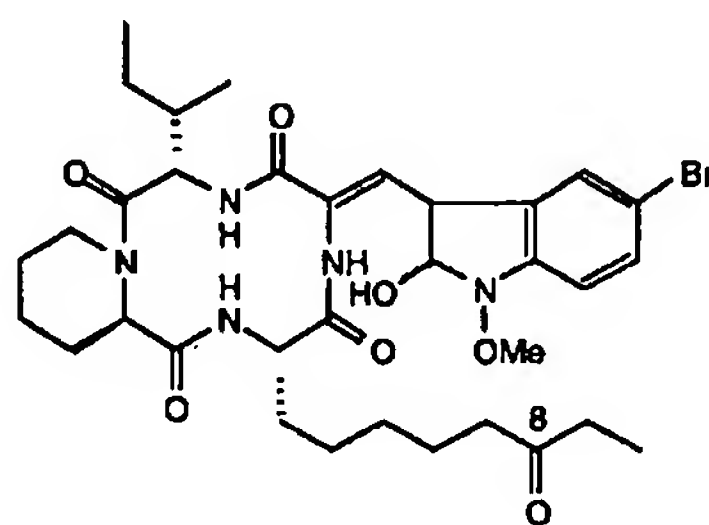
以下の手順によって実施例120の化合物を製造した。実施例114の化合物81mgのTHF:H₂O(6mL)溶液にRTで、塩基性Al₂O₃ 141mgおよびAg₂CO₃ 191mgを加えた。溶液を昇温させて50℃とし、5時間経過させ、冷却してRTとした。混合物を水とCH₂Cl₂との間で分配し、分液を行い、有機層をNa₂SO₄で脱水し、セライト濾過した。展開液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるPTLC(500μmプレート1枚)によって、純粋な実施例120の化合物を得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 640.5 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0555】

実施例121

【0556】

【化148】



【0557】

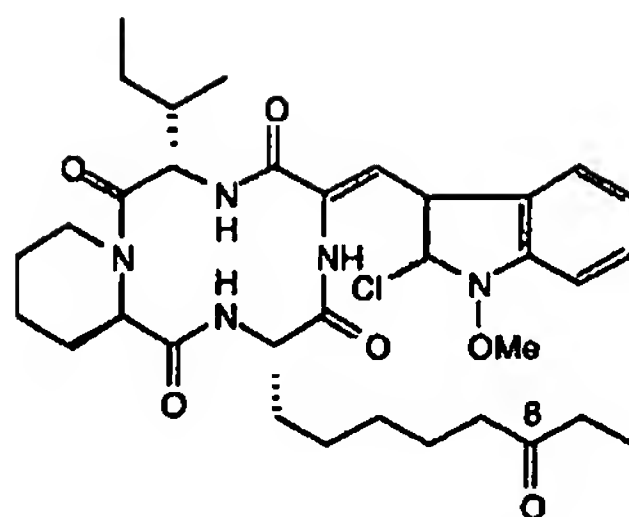
実施例120の手順に従い、原料として実施例126のジプロマイドを用いることで、実施例121の化合物を製造した。そうして得られた生成物を¹H NMRおよびMS [m/z: 720 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0558】

实施例 1 2 2
【0 5 5 9】
【化 1 4 9】

【化 1 4 9】

【化 1 4 9】



【 0 5 6 0 】

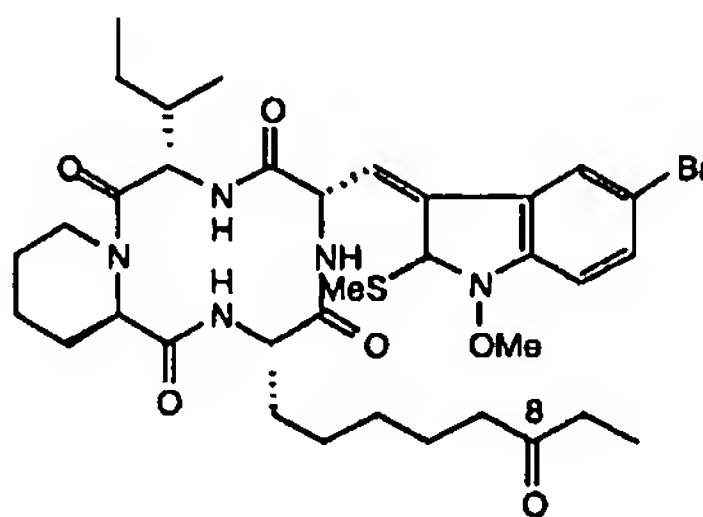
以下の手順によって実施例122の化合物を製造した。-78℃のCH₂Cl₂ 200 μLに、オキサリルクロライド6 μL (2M CH₂Cl₂ 溶液)、次にDMSO 2 μLを加えた。5分後、実施例120の化合物3.3 mg (CH₂Cl₂ 50 μLの溶液として)を、上記DMSO/オキサリルクロライド溶液に加えた。15分間経過させた後、Et₃N 14 μLを加え、溶液を昇温させて0℃とした。水を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC (500 μLプレート1枚)によって、純粋な実施例122の化合物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z: 658 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【 0 5 6 1 】

实施例 1 2 3

【 0 5 6 2 】

【化 1 5 0】



【0563】

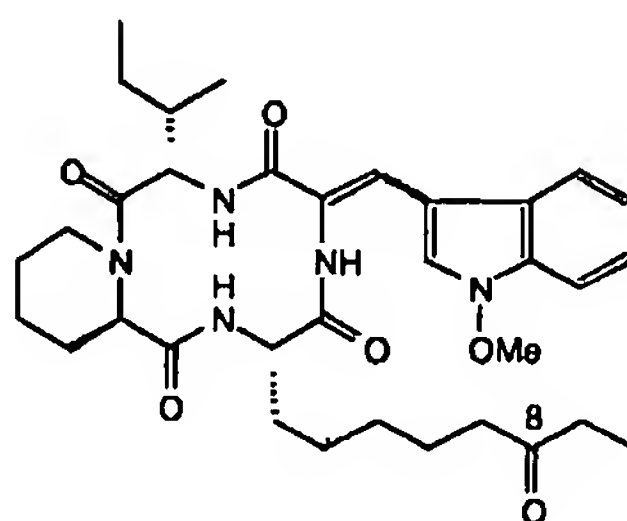
実施例126の化合物28mgのDMF（1.5mL）溶液とNaSMe 13mgとをRTで混合することで、実施例123の化合物を製造した。混合物を昇温させて50℃とした。1時間後、溶液を水に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として4：6アセトン：ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC（500μLプレート1枚）によって（2回の展開）、純粋な実施例123の化合物を得て、¹H NMRおよびMS [m/z：748（M⁺+1）]によって特性決定した。

【0564】

実施例124

【0565】

【化151】



【0566】

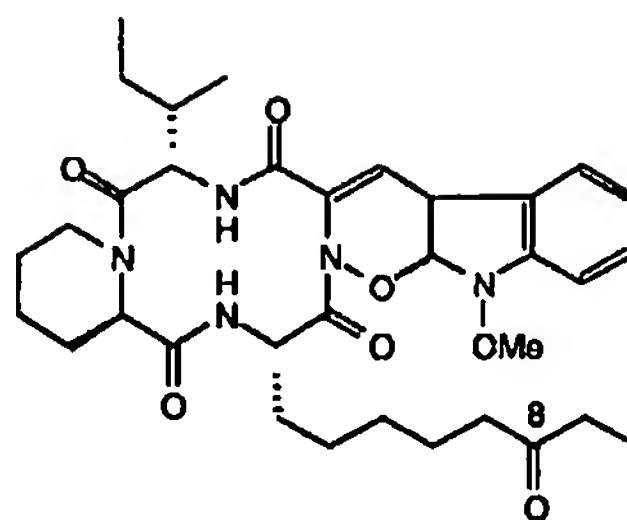
実施例114の化合物11mgのDMF（260μL）溶液にKSAc 5.4mgを0℃で加えることで、実施例124の化合物を製造した。溶液を48時間経過させた後、昇温させてRTとし、さらに20時間経過させた。溶液を水に投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として4：6アセトン：ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC後、そうして得られた生成物を¹H NMRおよびMS [m/z：622（M⁺+1）]によって特性決定した。

【0567】

実施例125

【0568】

【化152】



【0569】

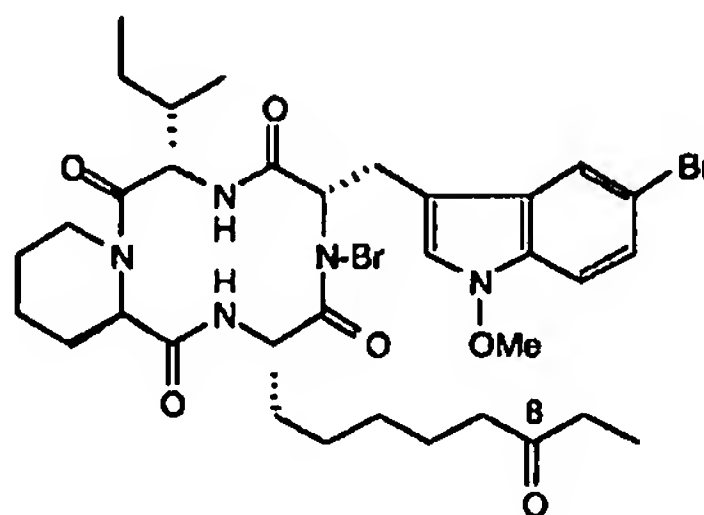
実施例115aの化合物（移動性生成物A）5mgのTHF（200 μ L）溶液にDDQ 5mgをRTで加えることで、実施例125の化合物を製造した。得られた溶液を昇温させて65 $^{\circ}$ Cとした。20時間経過後、追加のDDQ 5mgを加えた。さらに6時間後、揮発分を減圧下に室温で除去した。塩化メチレンを加え、溶液を濾過し、濾液を分取TLCプレート（250 μ mプレート1枚、シリカゲル）に負荷した。展開液として4：6アセトン：ヘキサンを用いるPTLC精製後、そうして得られた純粋な実施例125の化合物を ^1H NMRおよびMS [m/z : 608.6 (M^++1)] によって特性決定した。

【0570】

実施例126

【0571】

【化153】



【0572】

以下の手順によって実施例126の化合物を製造した。アピシジン100mgの CCl_4 （5.3mL）溶液にN-ブromoコハク酸イミド86mgを加え、次に過酸化ベンゾイル1.2mgを加えた。得られた溶液を、5分間の激しい窒素吹き込みによってパージした。溶液を45分間加熱還流し、冷却してRTとした。揮発分を減圧下に除去し、展開液として1：3：96 NH_3 : MeOH : CH

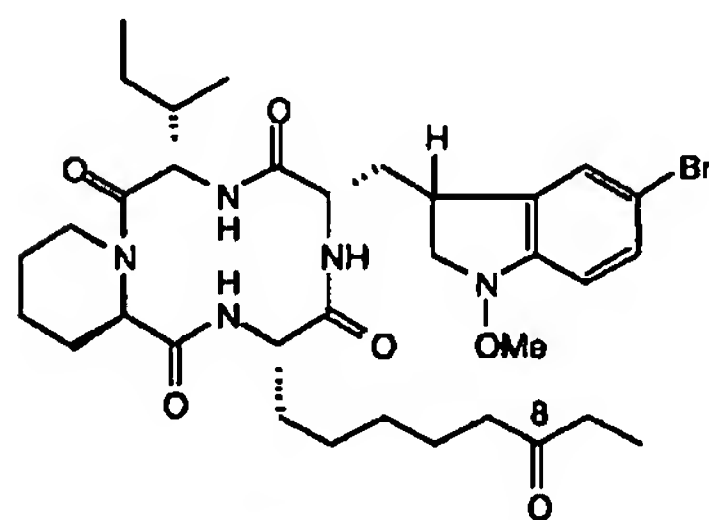
C₁₈を用いるシリカゲルでのPTLC精製（1500 μ mプレート）によって、純粋な実施例126の化合物を得た。そうして得られたジプロマイドである実施例126の化合物を¹H NMRおよびMS [m/z : 780 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。TLC : R_f = 0.49 (1 : 3 : 96 NH₃ : MeOH : CHCl₃)。HPLC : t_R = 10.02分、1.0mL/分、6 : 4 MeCN : H₂O、ソルバックス（登録商標）RX-8）。

【0573】

実施例127Aおよび127B

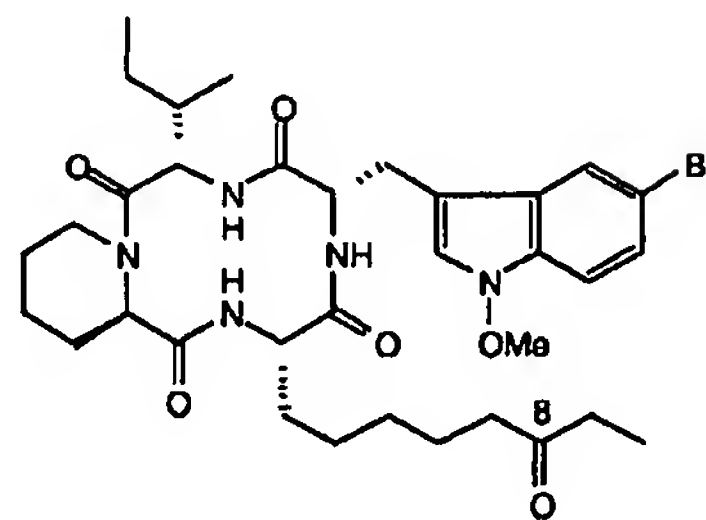
【0574】

【化154】



移動性生成物 A

実施例 127a



極性生成物 B

実施例 127b

【0575】

実施例126の化合物10mgにDMF 0.32mLおよび1 : 1飽和NaHCO₃ : H₂O 0.32mLを加え、次にNa₂S₂O₄ 4.5mgを加えることで、実施例127aおよび127bの化合物を製造した。そうして得られたミルク状の白色溶液をRTで24時間経過させた。次にアセトニトリル2mLを加え、固体を濾過によって除去した。それによって、溶離液として1 : 1 MeCN : H₂Oを用いるRP-HPLC後に、純粋な実施例127aの化合物（移動性生成物A）1mgおよび純粋な実施例127bの化合物（極性生成物B）4mgを得た。両方の生成物を¹H NMRおよびMSによって特性決定した。

【0576】

実施例127a 移動性生成物A : MS : [m/z : 704 ($M^+ + 1$)] ; TLC : R_f = 0.75 (1 : 1アセトン : ヘキサン) ; HPLC : t_R = 8分、

2 mL/分、1 : 1 MeCN : H₂O、ゾルバックス（登録商標）RX-8）。

【0577】

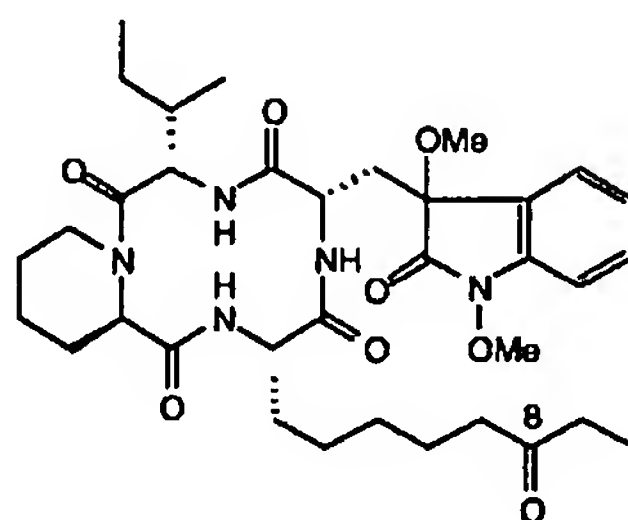
実施例127b極性生成物B : MS : [m/z : 702 (M⁺ + 1)] ; TLC : R_f = 0.60 (1 : 1 アセトン : ヘキサン) ; HPLC : t_R = 7分、2 mL/分、1 : 1 MeCN : H₂O、ゾルバックス（登録商標）RX-8）。

【0578】

実施例128

【0579】

【化155】



【0580】

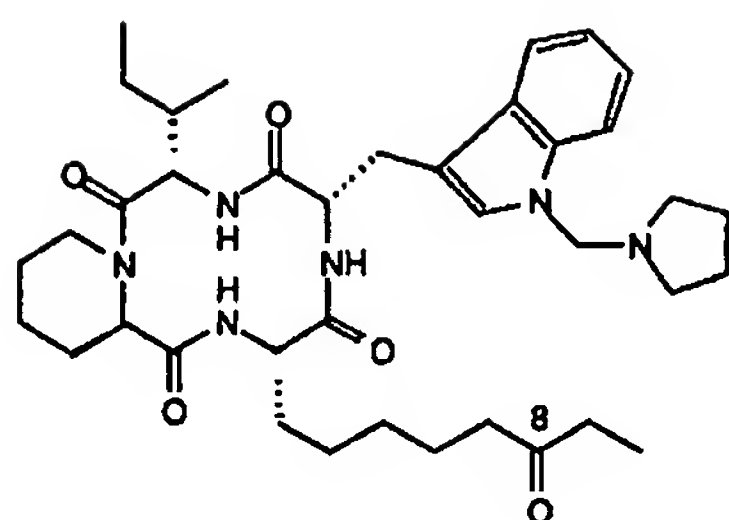
以下の手順によって実施例128の化合物を製造した。0℃で、アピシジン13 mgのCH₂Cl₂ (1 mL) およびMeOH (0.5 mL) 溶液に、N-ブromoコハク酸イミド6 mgを加えた。4分後、飽和Na₂SO₃ (水溶液) 1 mLを加え、次にブライン1 mLを加えた。溶液をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1 : 2アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC (1500 μmプレートで1回) によって、部分精製生成物を得た。次に、溶離液として1 : 2アセトン : ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって純粋な実施例128の化合物を得た。そうして得られた実施例128の化合物を¹H NMRおよびMS [m/z : 670.4 (M⁺ + 1)] によって特性決定した。

【0581】

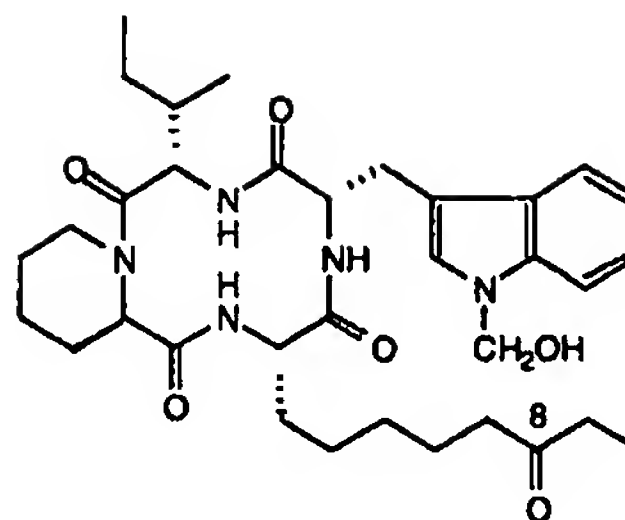
実施例129Aおよび129B

【0582】

【化156】



実施例 129a



実施例 129b

【0583】

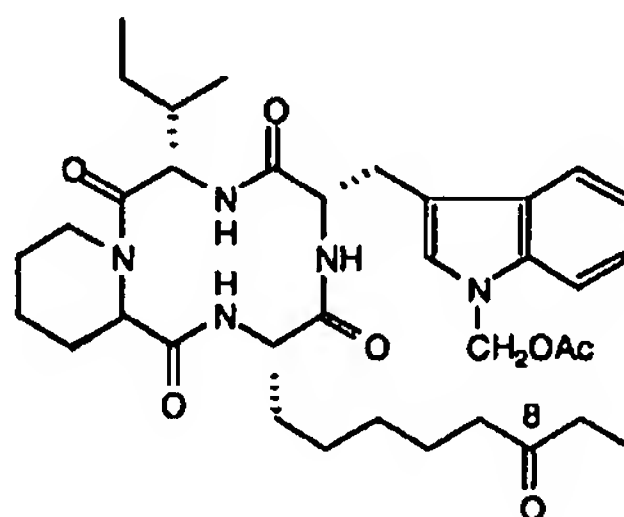
以下の手順によって実施例129aおよび129bの化合物を製造した。N-デスメトキシアピシジン10mgのDMF（0.1mL）溶液にRTで、37%ホルムアルデヒド（水溶液）3μLおよびピロリジン3μLを加えた。48時間後、飽和NaHCO₃で反応停止し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるPTLC（R_f=0.2）によって、ピロリジノ化合物である実施例129aの化合物（R_f=0.2）2mgおよびヒドロキシメチル化合物である実施例129bの化合物（R_f=0.1）2mgを得た。その純粋な生成物を、¹H NMRおよびMS [m/z: 実施例129aのピロリジノ化合物で624 (M⁺+1) および実施例129bのヒドロキシメチル化合物で677 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0584】

実施例 130

【0585】

【化157】



【0586】

以下の手順によって実施例130の化合物を製造した。N-デスメトキシーN

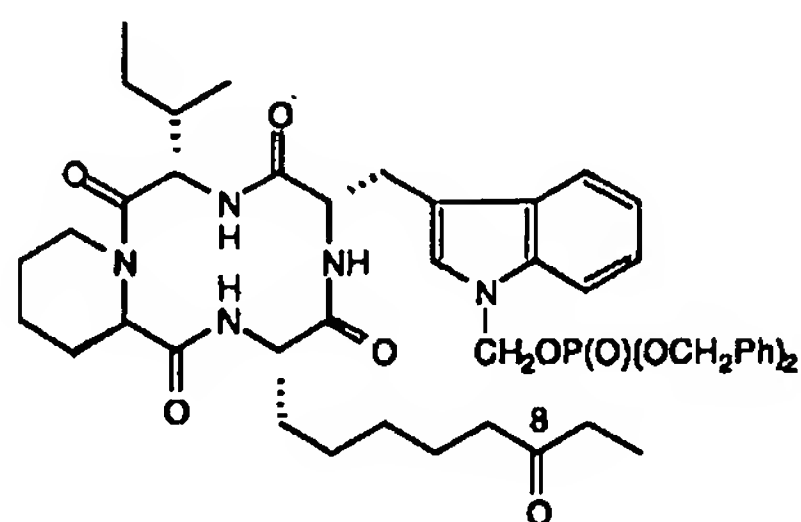
ーヒドロキシメチルアピシジン5mgのピリジン(0.16mL)溶液にRTで、塩化アセチル0.63mLおよびDMA P 結晶1個を加えた。12時間後、飽和NH₄Clで反応停止し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として4:6から1:0MeCN:H₂Oの直線勾配を用いるRP-HPLCによって純粋な実施例130の化合物を得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 666 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0587】

実施例131

【0588】

【化158】



【0589】

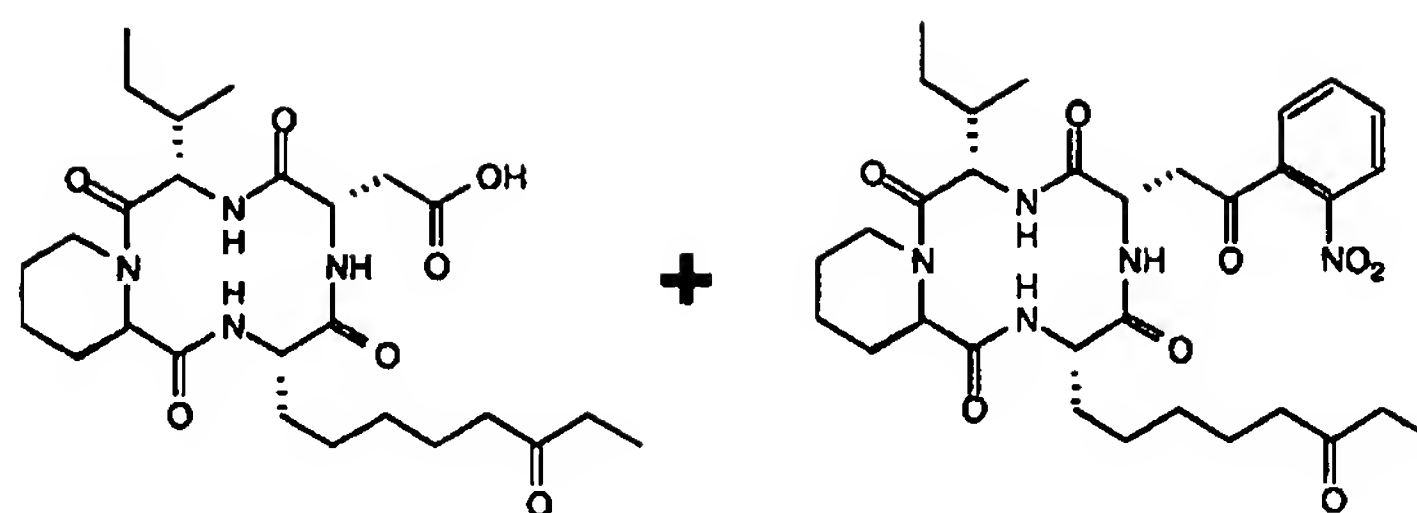
以下の手順によって実施例131の化合物を製造した。N-デスメトキシ-N-ヒドロキシメチルアピシジン9mgのCH₂Cl₂溶液に0℃で、EtN(iPr)₂ 13μLを加え、次に(PhCH₂O)₂Cl 43μLを加えた。0℃で30分後、DMA P 0.4mgを加え、溶液を0℃で1.5時間経過させ、次にRTで2.5時間経過させた。水を加えて反応停止し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として4:6から1:0MeCN:H₂Oの直線勾配を用いるRP-HPLCによって純粋な実施例131の化合物0.3mgを得て、それを¹H NMRおよびMS [m/z : 884 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0590】

実施例132Aおよび132B

【0591】

【化159】



実施例 132a

実施例 132b

【0592】

以下の方法G、HおよびIによって、実施例132aおよび132bの化合物を製造した。

【0593】

方法G

アピシジン100mgのMeCN(4mL)およびCH₂Cl₂(3mL)溶液にRTで、NaIO₄ 800mgの水溶液(水10mL)を加え、次にRuCl₃ 10mgを加えた。溶液を終夜経過させた。溶液をブラインに投入し、氷酢酸で酸性とし、濾過して粒子状物を除去した。固体をCH₂Cl₂で洗浄し、溶液をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。傾斜溶離(1:4から1:1MeCN:H₂O、50分間の直線傾斜)を用いる分取RP-HPLC後に、純粋なカルボン酸である実施例132aの化合物52mgを得た。得られた実施例132aの化合物を、¹H NMRおよびMS[m/z: 523.2(M⁺+1)]によって特性決定した。その反応からはさらに、ニトロフェニルケトンアピシジン類縁体である実施例132bの化合物も得られ、それを¹H NMRおよびMS[m/z: 628.2(M⁺+1)]によって特性決定した。

【0594】

方法H

RuCl₃・xH₂O 0.3mgおよびN-デスメトキシアピシジン50mgを含む1:1MeCN:CCl₄(2mL)溶液に、NaIO₄(H₂O 1mLの溶液として)324mgを加えた。45時間後、得られた緑色溶液を1:1ブライン:飽和NH₄Clと3:7iPrOH:CHCl₃との間で分配した

。次に、有機層を Na_2SO_4 で脱水した。溶液を減圧下に濃縮して、粗生成物60mgを得た。

【0595】

方法1

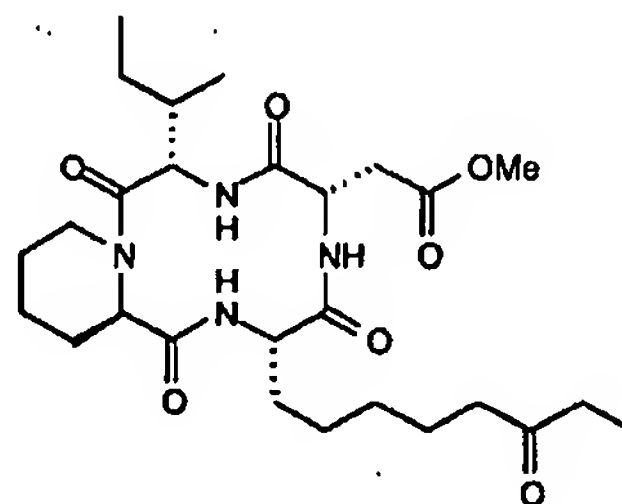
シクロ(L-Asp-L-Ile-D-Pip-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル)・メチルエステル9mgの3:1:1THF:MeOH:H₂O(1mL)溶液に0℃で、1M LiOH 50μLを加えた。0℃で1時間、次にRTで2日後、溶液を、溶出液としてMeOHを用いる逆相層(C-18 0.5g)で濾過し、減圧下に濃縮し、後処理を行わずに傾斜溶離(10分間で5:95MeCN:H₂Oから25:75MeCN:H₂Oへの傾斜、次に60分間で100%MeCNへの傾斜)を用いるRP-HPLCによって精製した。

【0596】

実施例133

【0597】

【化160】



【0598】

実施例132aのカルボン酸生成物12mgの2:1MeOH:Et₂O(4mL)溶液にRTで、Me₃SiCH=N₂(0.5Mヘキサン溶液)1mLを加えることで、実施例133の化合物を製造した。20分後、溶液が均一となり、氷酢酸0.25mLを加えた。溶液をブラインに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶液を濾過し、減圧下に濃縮した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(1000μmプレート1枚)によって、純粋な実施例133の化合物を得た。そうして得られたメチルエステルである実施例133の化合物を、¹H NMRおよびMS [m/z

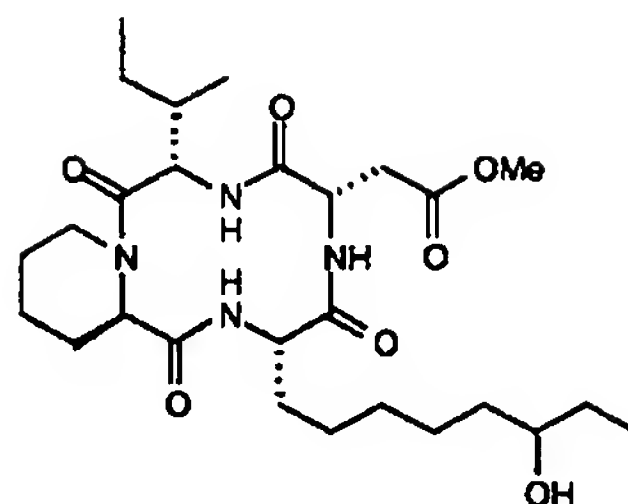
: 537.5 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0599】

実施例134

【0600】

【化161】



【0601】

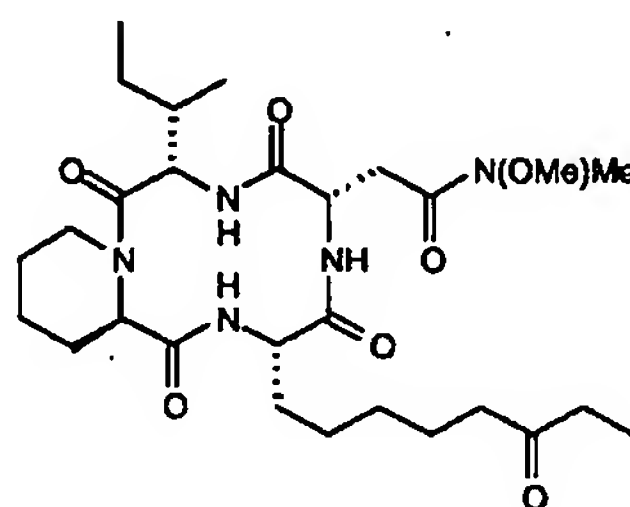
実施例133の化合物120mgのTHF（7mL）溶液に0℃で NaBH_4 9.6mgを加えることで実施例134の化合物を製造した。3時間経過させた後、 NH_4Cl （水溶液）を加えることで反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として4：6アセトン：ヘキサン（ $R_f = 0.53$ ）を用いるPTLCによって、純粋な実施例134の化合物117mgを得て、それを ^1H NMRによって特性決定した。

【0602】

実施例135

【0603】

【化162】



【0604】

以下の方法JおよびKによって実施例135の化合物を製造した。

【0605】

方法J

実施例132aの化合物50mgの CH_2Cl_2 (2mL) 溶液にRTで、 Et_3N 14 μL と次に MeSO_2Cl 8 μL を順次加えた。2時間経過させた後、固体 $\text{HCl} \cdot \text{HN}(\text{OMe})\text{Me}$ 18mgを加えた。さらに1時間後、減圧下に揮発分を除去した。溶離液として1:2:97 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例135の化合物1.9mgを得た。それを ^1H NMRおよびMSによって特性決定した。

【0606】

方法K

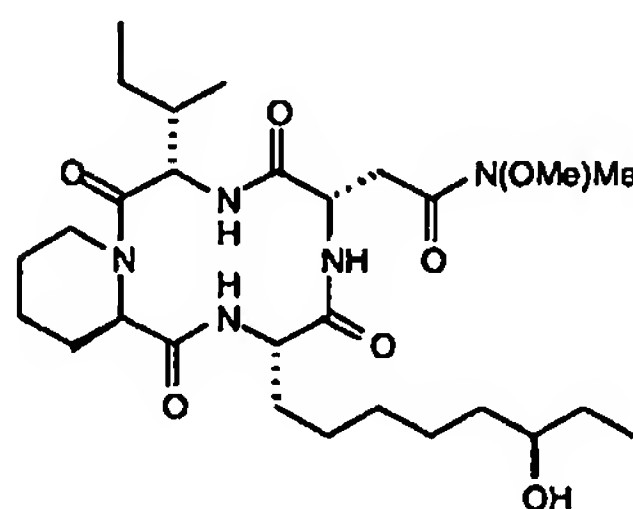
実施例132aの化合物20mgのTHF (1mL) 溶液に -78°C で、 $\text{HCl} \cdot \text{HN}(\text{OMe})\text{Me}$ 10.6mgを加え、次に $i\text{PrMgBr}$ (2M THF溶液) 112 μL を加えた。得られた溶液を徐々に昇温させて 4°C とし、12時間経過させた。飽和 NH_4Cl (水溶液) 1mLを加えることで反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として1:2:97 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例135の化合物11mgを得た。それを ^1H NMRおよびMSによって特性決定した。

【0607】

実施例136

【0608】

【化163】



【0609】

実施例135に記載の方法に従って方法Kを用いて、実施例134の化合物1

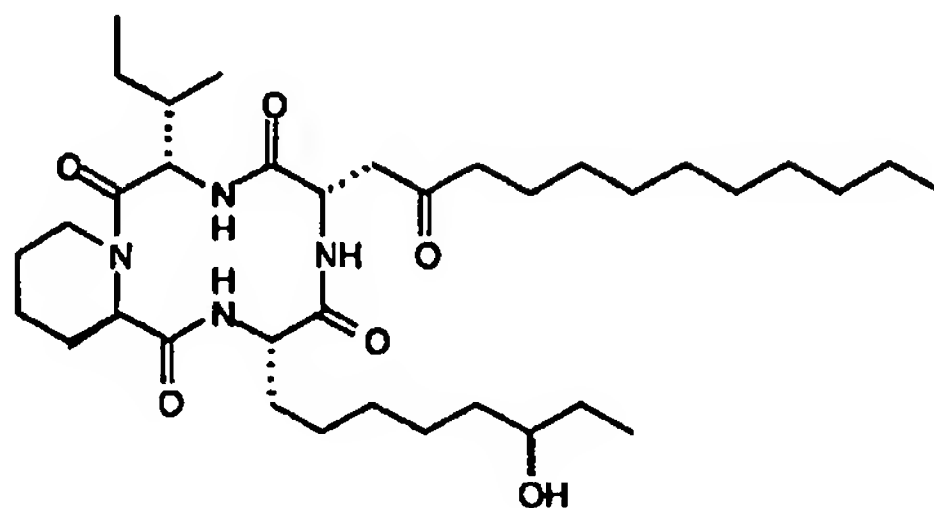
17 mg から実施例 136 の化合物を製造した。それによって実施例 136 の化合物 76 mg を得て ($R_f = 0.46$, 1 : 9 : 90 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$)、 ^1H NMR および MS [$m/z : 568 (M^+ + 1)$] によって特性決定した。

【0610】

実施例 137

【0611】

【化164】



【0612】

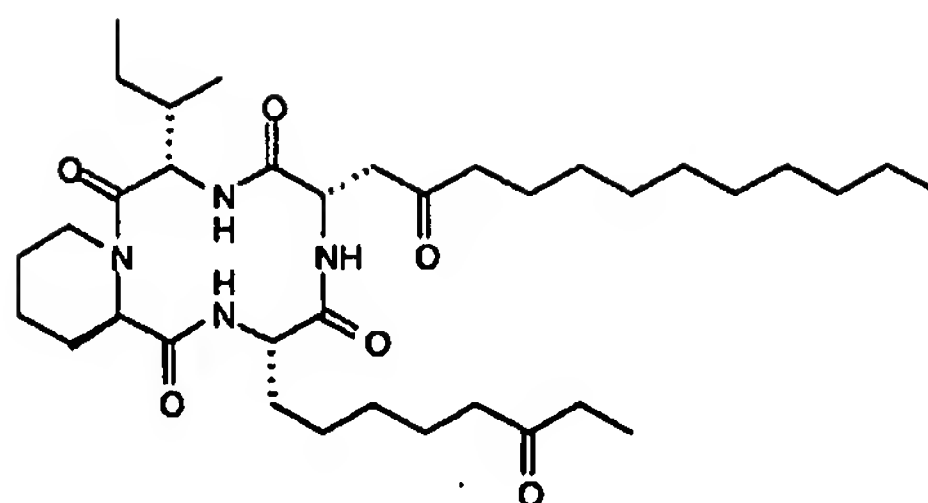
以下の手順によって実施例 137 の化合物を製造した。シクロ (N-オ-メチル-N-メチル-L-Asp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキシ-デカノイル) 11 mg の THF (0.39 mL) および HMPA (80 μL) 溶液に 0℃ で、 $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{MgBr}$ (1M Et_2O 溶液) 388 μL を加えた。溶液を直ちに昇温させて RT とし、12 時間経過させた。溶液を飽和 NH_4Cl (水溶液) に投入し、THF で分配し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として 1 : 9 : 90 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでの PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 137 の化合物 2.5 mg を得て、 ^1H NMR および MS [$m/z : 649 (M^+ + 1)$] によって特性決定した。

【0613】

実施例 138

【0614】

【化165】



【0615】

実施例137の化合物2mgの CH_2Cl_2 (0.35mL) 溶液に23℃で、ピリジン5 μL を加え、次にデスマーチンペルヨージナン (Dess-Martin periodinane) 7mgを加えることで、実施例138の化合物を製造した。1.5時間後、溶液を1:1飽和 NaHCO_3 :10% NaHSO_3 に投入し、10分間経過させ、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:3:96 NH_4OH : MeOH : CHCl_3 を用いるシリカゲルでのPTLC (250 μm プレート1枚) によって、純粋な実施例138の化合物1.5mgを得て、 ^1H NMRおよびMS [m/z : 647 (M^++1)] によって特性決定した。

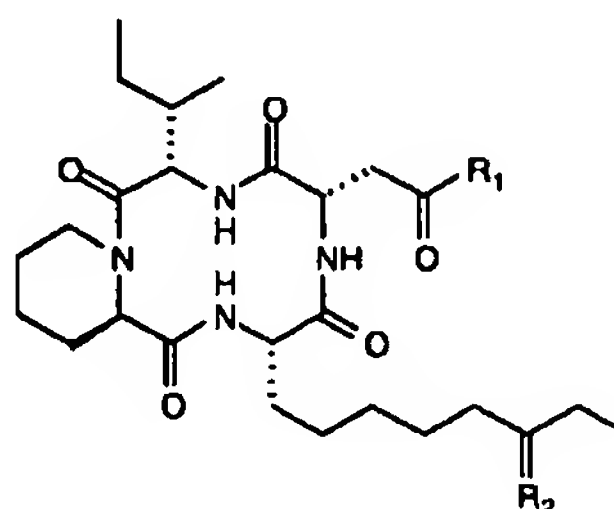
【0616】

実施例139A~139J

実施例137および138に記載の手順に従い、当業者には明らかであると考えられる適切な原料化合物および反応物、特に R_1 基に適切な求核剤を用いて、以下の化合物を製造した。

【0617】

【化166】



【0618】

【表8】

表 7

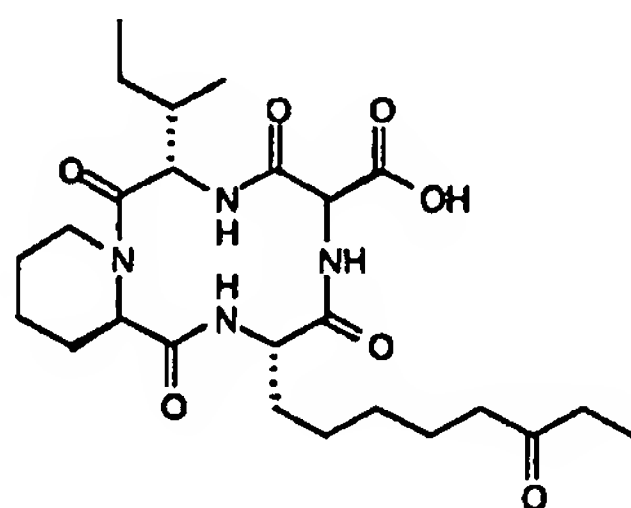
実施例	R ₁ 基	R ₂ 基	質量スペクトラム
139a	CH ₂ Ph	H, OH	599 (M ⁺ +1)
139b	CH ₂ Ph	=O	597 (M ⁺ +1)
139c	1-ナフチル	H, OH	635 (M ⁺ +1)
139d	1-ナフチル	=O	633 (M ⁺ +1)
139g	5-(N-メチル -インドリル)	H, OH	638 (M ⁺ +1)
139h	5-(N-メチル -インドリル)	=O	636 (M ⁺ +1)
139i	tBu	H, OH	565 (M ⁺ +1)
139j	tBu	=O	563 (M ⁺ +1)

【0619】

実施例140

【0620】

【化167】



【0621】

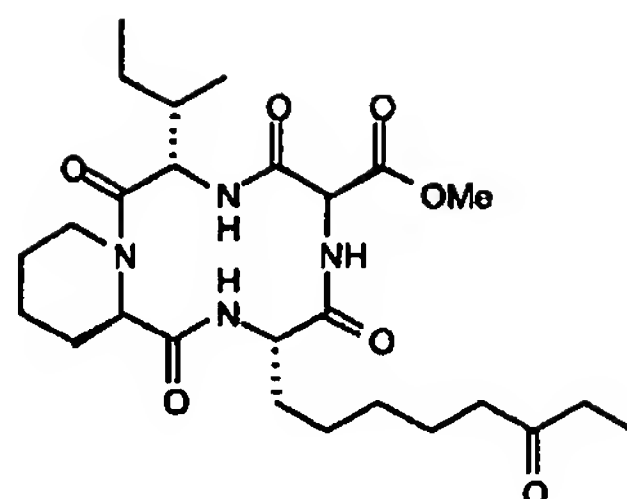
以下の手順によって実施例140の化合物を製造した。シクロ(β-オキソ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) 100mgの1:1:1 MeCN:CCl₄:H₂O (6mL) 溶液にRTで、RuCl₃・2H₂O 0.7mgを加え、次にNaIO₄ (H₂O 2mL中の超音波処理溶液として) 634mgを加えた。30時間後、得られた黄褐色-白色の不均一溶液を1:1ブライン:NH₄Clと3:7 iPrOH:CHCl₃との間で分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、実施例140の化合物100mgを得た。得られた粗生成物について、それ以上精製せずに¹H NMRおよびMS [m/z: 526 (M⁺+NH₄)] によって特性決定を行った。

【0622】

実施例141

【0623】

【化168】



【0624】

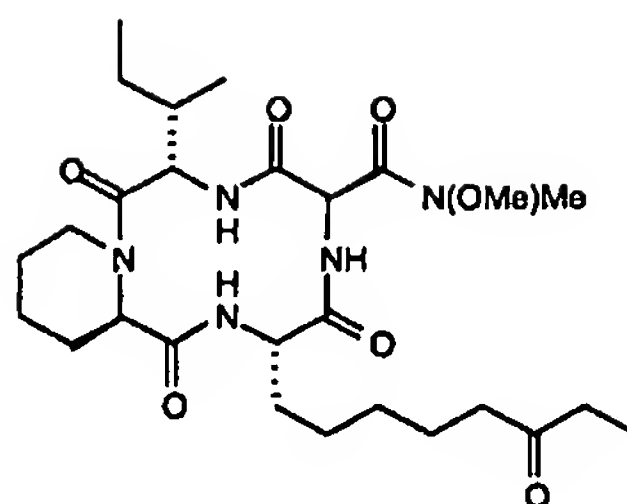
以下の手順によって実施例141の化合物を製造した。シクロ（D-2-アミノ-2-カルボキシ-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル）80mgの2:1MeOH:Et₂O（3.3mL）溶液にRTで、TMSCHN₂（2Mヘキサン溶液）1mLを加えた。1.5時間後、発泡が停止するまで氷HOAcを加え、溶液を1:1ブライン:飽和NH₄ClとCH₂Cl₂との間で分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水した。展開液として3:97HOAc:EtOAcを用いるシリカゲルでのPTLC（1500μmプレート1枚）によって、純粋な実施例141の化合物28mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 540 (M⁺+NH₄)] によって特性決定した。

【0625】

実施例142

【0626】

【化169】



【0627】

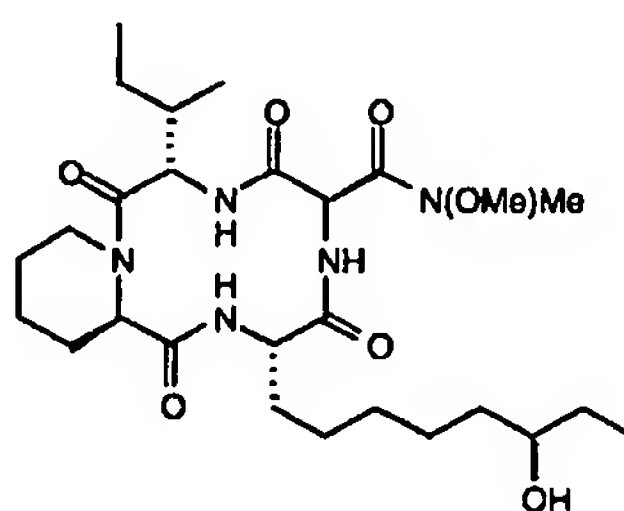
以下の手順によって実施例142の化合物を製造した。実施例140の化合物26.5mgの CH_2Cl_2 (2mL) 溶液にRTで、 $\text{HCl} \cdot \text{HN}(\text{OMe})\text{Me}$ 51mgを加え、次にDMAP 13mg、そして次にBOP 46mgを加えた。RTで8時間経過させた後、溶液を昇温させて40℃とし、12時間経過させた。揮発分を除去した後、展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLCによって、純粋な実施例142の化合物2mgを得た。その生成物について、 ^1H NMRおよびMS [m/z : 522 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0628】

実施例143

【0629】

【化170】



【0630】

実施例141の化合物を原料として、実施例143の化合物を製造した。最初に、実施例134に記載の方法に従って、実施例141の化合物の側鎖カルボニルを還元した。得られた中間体化合物を、実施例135に記載の手順によって処理した。そうして得られた純粋な実施例143の化合物を、 ^1H NMRによっ

て特性決定した。

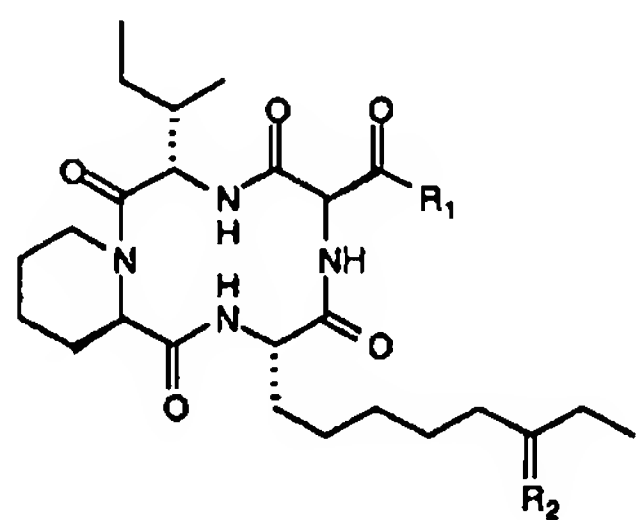
【0631】

実施例144A～144G

実施例142および143に記載の手順（実施例144gには実施例142の手順を用い、実施例144a～144fには実施例143の手順を用いた）に従い、当業者には明らかであると考えられる適切な材料を用いて、以下の化合物を製造した。

【0632】

【化171】



【0633】

【表9】

表 8

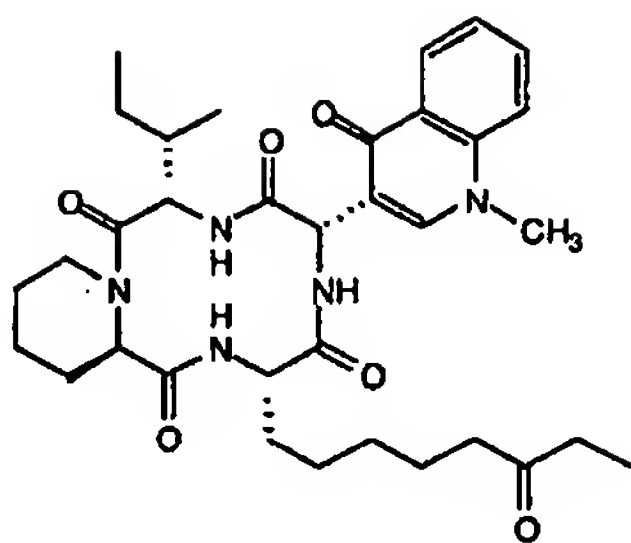
実施例	R ₁ 基	R ₂ 基	質量スペクトラム
144a	CH ₂ Ph	H, OH	602 (M ⁺ +1)
144b	CH ₂ Ph	=O	600 (M ⁺ +1)
144c	iPr	H, OH	537 (M ⁺ +1)
144d	iPr	=O	552 (M ⁺ +1)
144e	5-(N-メチルインドリル)	H, OH	624 (M ⁺ +1)
144f	5-(N-メチルインドリル)	=O	622 (M ⁺ +1)
144g	CH ₂ Ph	PhCH ₂ -, OH	689 (M ⁺ +1)

【0634】

実施例145

【0635】

【化172】



【0636】

以下の手順によって実施例145の化合物を製造した。N-デスメトキシ-N-メチルアピシジン10mgの CH_2Cl_2 (2.5mL) 溶液に -78°C で、溶液が明青色に変化するまで O_3 を吹き込んだ。得られた溶液を10分間攪拌し、溶液に N_2 を5分間吹き込んだ。次に、ジメチルスルフィド250 μL を加え、溶液を徐々に昇温させてRTとし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を1:1 THF: tBuOHに 0°C で溶かし、tBuOK 3.7mgを加えた。 0°C で2時間後、溶液を1:1 水: 飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:3:96 NH_4OH : MeOH: CHCl_3 を用いるシリカゲルでの分取TLC (500 μm プレート1枚) によって、純粋な実施例145の化合物を得た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 622.7 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。TLC: $R_f = 0.15$ (1:3:96 NH_4OH : MeOH: CHCl_3)。

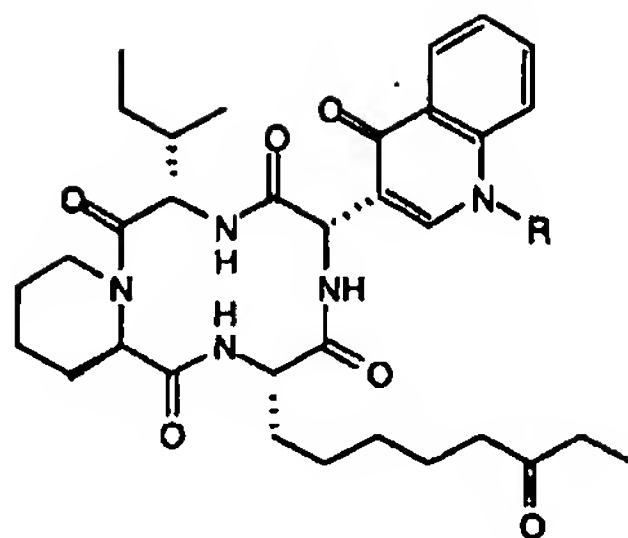
【0637】

実施例146A~146F

実施例145に記載の一般的なオゾン分解反応に従い、以下の化合物を製造した。

【0638】

【化173】

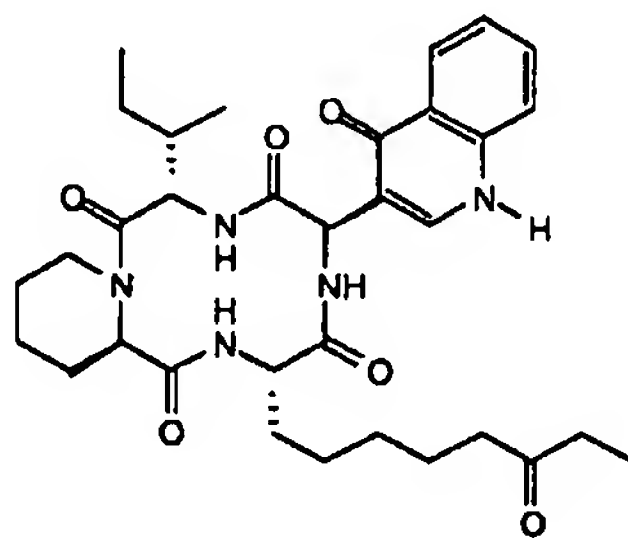


【0639】
【表10】

表 9

実施例	R 基	原料化合物	質量スペクトラム
145	Me	実施例69	622.7 (M ⁺ +1)
146a	H	アピシジン	608.3 (M ⁺ +1)
146b	OMe	アピシジン	638.3 (M ⁺ +1)
146c	Et	実施例74a	636.8 (M ⁺ +1)
146d	nPr	実施例74b	650.3 (M ⁺ +1)
146e	CH ₂ CO ₂ Me	実施例70	680.7 (M ⁺ +1)
146f	CH ₂ CO ₂ H	実施例79	666.6 (M ⁺ +1)

【0640】
実施例147
【0641】
【化174】



【0642】
以下の手順によって実施例147の化合物を製造した。シクロ（L-2-アミノ-2-（3'-（キノル-4'-オンイル））-エタノイル-L-Ile-D

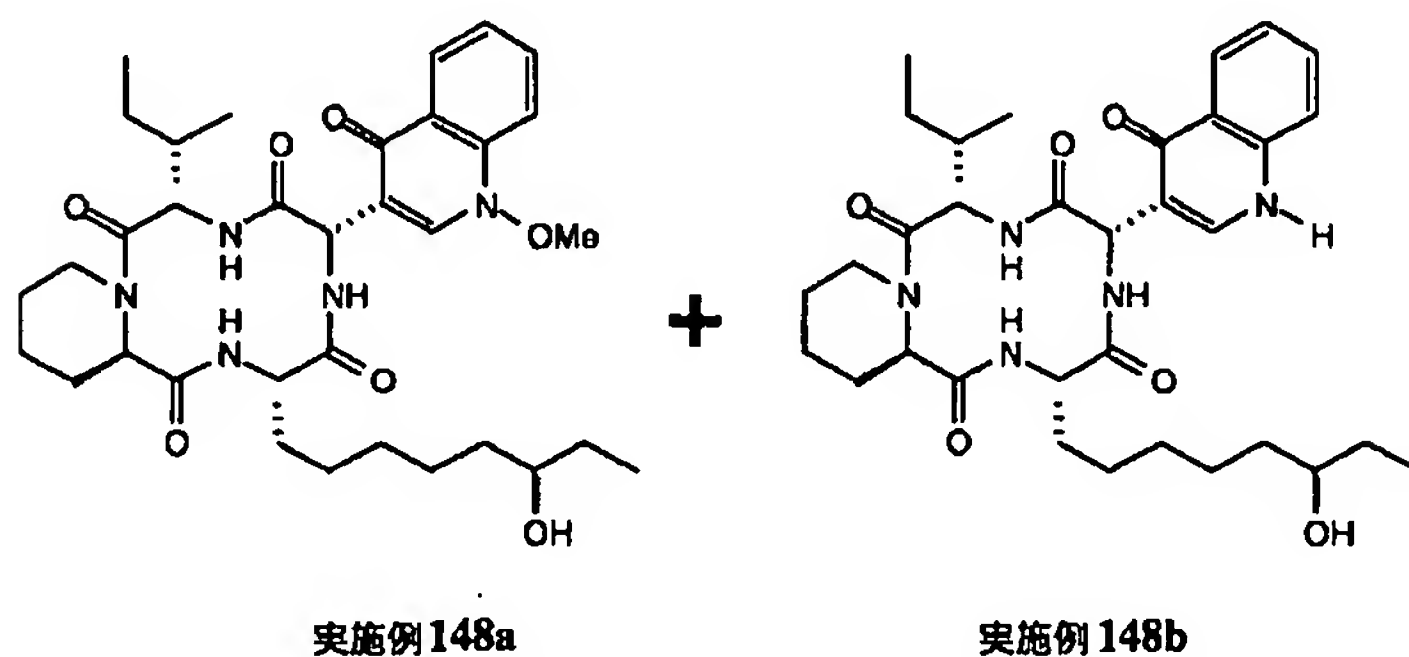
—Pip—L—2—アミノ—8—オキソ—デカノイル) 10mgの $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1mL) 溶液にRTで、DMAP 4mgおよびTEA 19 μL を加え、次に MeSO_2Cl 5 μL を加えた。RTで15分後、溶液を飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでの分取TLC (500 μm プレート1枚) によって、純粋な実施例147の化合物を得た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 608.5 (M^++1)] によって特性決定した。TLC: $R_f=0.43$ (1:1アセトン:ヘキサン)。

【0643】

実施例148Aおよび148B

【0644】

【化175】



【0645】

シクロ (L—2—アミノ—2— (3' — (N—O—メチルーキノル—4' —オンイル)) —エタノイル—L—Ile—D—Pip—L—2—アミノ—8—オキソ—デカノイル) 20mgの MeOH (5mL) 溶液に0℃で、 NaBH_4 3mgを加えることで、実施例148aおよび148bの化合物を製造した。直ちに冷却浴を外した。20分後、アセトンを加えて反応停止し、溶液を飽和 NaHCO_3 に投入し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶離液として1:1アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって最初の精製を行った。その際に留意すべき点として、得られた生成物は同様のTLC R_f 値を有する2種類の化合物の約1:1混合物であった (

1 : 1 アセトン : ヘキサンで生成物 A : 0.39 および生成物 B : 0.28)。
シリカゲルでの分取 TLC (500 μ m プレート 1 枚) によって再度精製して、
2 種類の純粋な精製物を得た。それを ^1H NMR および MS [m/z : 実施例
148a の化合物で 640.6 ($M^+ + 1$) および実施例 148b の化合物で 6
10.5 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0646】

実施例 148a : シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-(N-オ-メチル-
キノル-4'-オンイル))-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-
アミノ-8-ヒドロキシ-デカノイル) ; TLC : R_f = 0.55 (1 : 3 : 9
6 NH_4OH : MeOH : CHCl_3) ; HPLC : t_R = 7.17 分 (1 : 1
 MeCN : H_2O , 1.0 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

【0647】

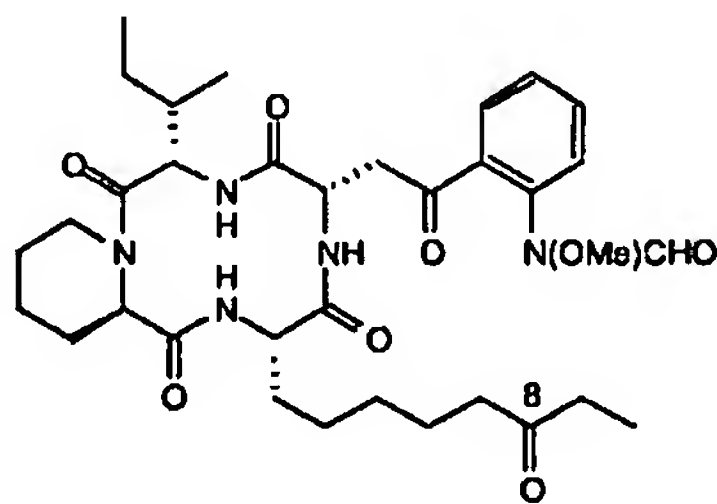
実施例 148b : シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-キノル-4'-オン
イル)-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-ヒドロキ
シ-デカノイル) ; TLC : R_f = 0.18 (1 : 3 : 96 NH_4OH : MeO
 H : CHCl_3) ; HPLC : t_R = 5.86 分 (1 : 1 MeCN : H_2O , 1
.0 mL/分、ゾルバックス (登録商標) RX-8)。

【0648】

実施例 149

【0649】

【化176】



【0650】

以下の手順によって実施例 149 の化合物を製造した。アピシジン 25 mg の
 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 溶液に -78°C で、得られる溶液の淡青色が消えな

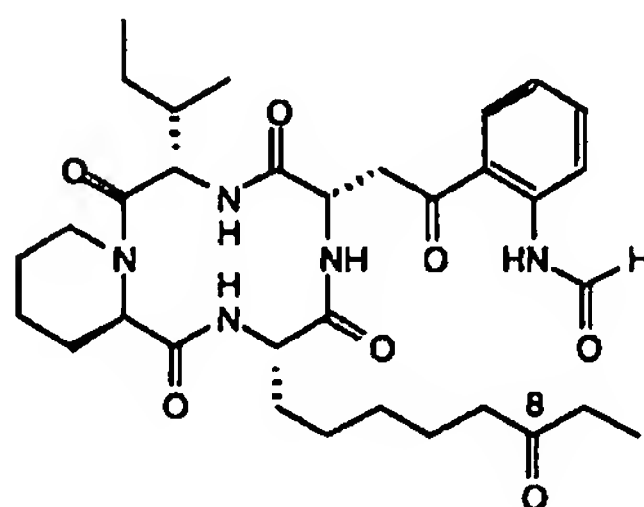
くなるまでオゾン吹き込んだ。10分後、溶液を強い窒素気流でパージし、次にMe₂Sを加えた。溶液を昇温させてRTとした。減圧下に揮発分を除去し、展開液として1:2アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC(2000μmプレート1枚)によって、純粋な実施例149の化合物を得た。そうして得られた純粋な実施例149の化合物を¹H NMRおよびMS [m/z: 662.5 (M⁺+Li)]によって特性決定した。

【0651】

実施例150

【0652】

【化177】



【0653】

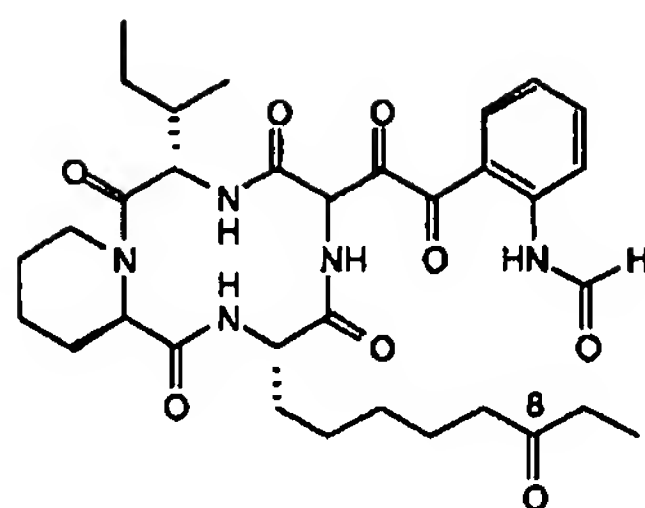
以下の手順によって実施例150の化合物を製造した。N-デスメトキシ-アピシジン470mgのCH₂Cl₂(40mL)溶液に-78℃で、青色がなくなるまで約10分間にわたってオゾン吹き込んだ。溶液を強い窒素気流でパージし、次にジメチルスルフィド1mLを加えた。得られた溶液を昇温させてRTとし、減圧下に揮発分を除去した。傾斜溶離(2:3から1:1アセトン:ヘキサン)を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋な実施例150の化合物320mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 626 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0654】

実施例151

【0655】

【化178】



【0656】

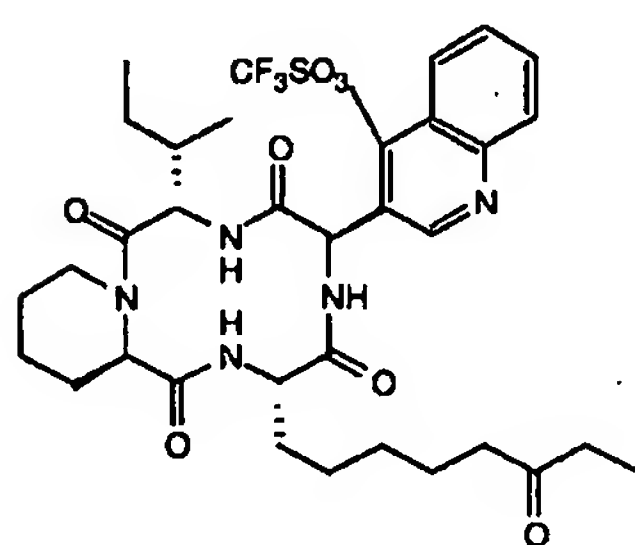
原料としてβ-オキソ-N-デスメトキシ-アピシジンを用い、実施例150に記載の手順と同様にして、実施例151の化合物を製造した。そうして得られた実施例151の化合物を¹H NMRおよびMS [m/z : 640 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0657】

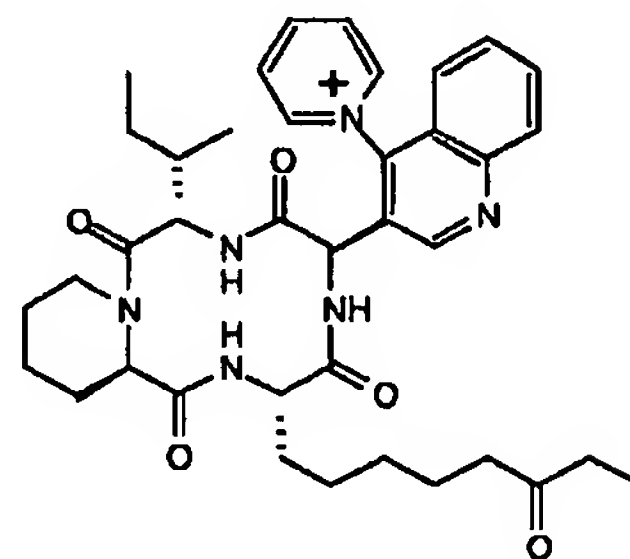
実施例152Aおよび152B

【0658】

【化179】



実施例152a



実施例152b

【0659】

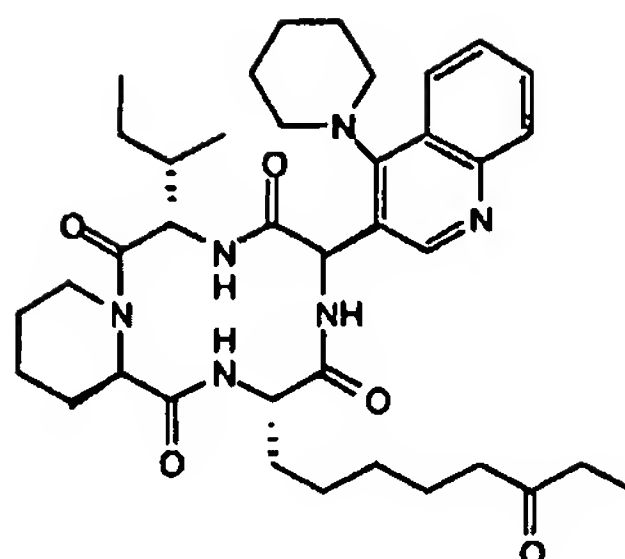
シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-キノル-4'-オンイル)-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) 43 mgのCH₂Cl₂ (1.2 mL) 溶液にピリジン30 μLを加えることで、実施例152aおよび152bの化合物を製造した。混合物を冷却して0℃とした。得られた溶液に(CF₃SO₂)₂O 14 μLを加えた。40分後、溶媒を減圧下に除去した。そうして得られた粗ピリジニウム塩を¹H NMRおよびMS [m/z : 740 (M⁺+1)] によって特性決定した。

【0660】

実施例153

【0661】

【化180】



【0662】

以下の方法LおよびMによって実施例153の化合物を製造した。

【0663】

方法L

シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-(4'-ピリジウム-キノリル)-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) 52mgの CH_2Cl_2 (4mL) 溶液にRTで、20%Pd(OH)₂デグッサ触媒1mgを加えた。水素雰囲気 (風船圧) とした。12時間後、触媒を、溶出液としてアセトンを用いてセライト濾過することで除去した。展開液として1:3:96NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC (1000 μm プレート1枚) によって、純粋な実施例153の化合物28mgを得て、¹H NMRおよびMS [m/z : 675 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0664】

方法M

シクロ (L-2-アミノ-2-(3'-キノル-4'-オンイル)-エタノイル-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソ-デカノイル) 20mgの CH_2Cl_2 (0.6mL) 溶液に0℃で、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチル-ピリジン8mgと次に(CF₃SO₂)₂O 7 μL を加えた。3.

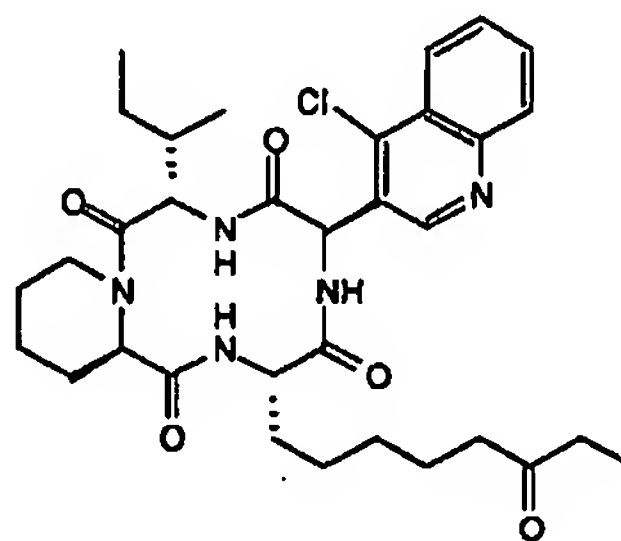
5時間後、ピペリジン7 μ Lを加え、溶液を2.5時間経過させ、昇温させてRTとして12時間経過させた。後処理を行わずに、展開液として1:3:96 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのPTLC(500 μ mプレート1枚)によって、純粋な実施例153の化合物6 mgを得て、 ^1H NMRおよびMS [m/z : 675 (M^++1)]によって特性決定した。

【0665】

実施例154

【0666】

【化181】



【0667】

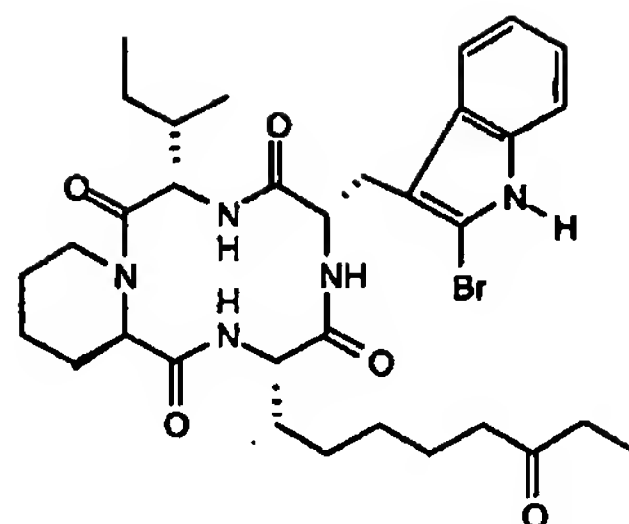
以下の手順によって実施例154の化合物を製造した。23℃で、実施例146aの化合物13 mgをDMF 360 μ Lに入れた。2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチル-ピリジン5.3 mgを加え、次に2,4-ジニトロベンゼンスルホンクロライド6.9 mgを加えた。6時間経過させた後、LiCl 2.7 mgを加え、溶液を昇温させて60℃とし、12時間経過させた。反応液を冷却してRTとし、水を加えることで反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として1:9:90 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでのPTLC(500 μ mプレート1枚)によって、純粋な実施例154の化合物5 mgを得て、 ^1H NMRおよびMS [m/z : 626 (M^++1)]によって特性決定した。

【0668】

実施例155

【0669】

【化182】



【0670】

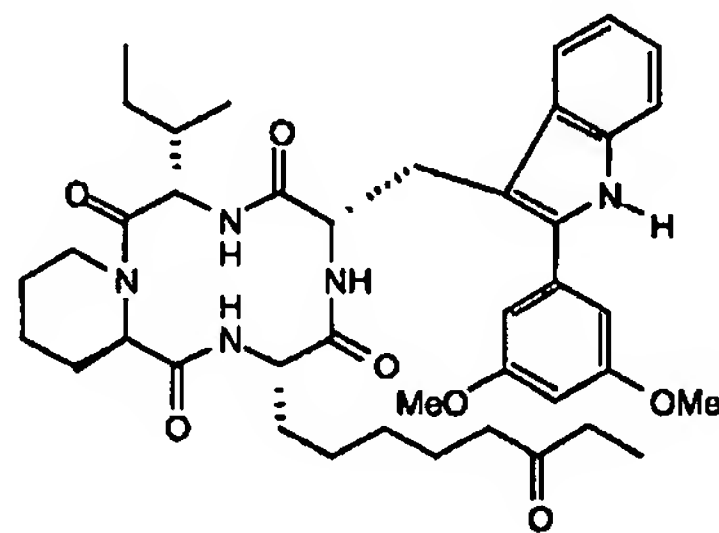
N-デスメトキシ-アピシジン 1.2 g、N-ブロモコハク酸イミド 360 mg および過酸化ベンゾイル 15 mg を CCl_4 70 mL 中で混合することで実施例 155 の化合物を製造した。得られた混合物を加熱して 80°C とし、15 分間経過させた。溶媒を減圧下に除去し、粗生成物を、溶離液として 4 : 6 MeCN : H_2O を用いる RP-HPLC によって 2 つのバッチで精製して、純粋な実施例 155 の化合物 400 mg を得た。それを ^1H NMR および MS [m/z : 674 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0671】

実施例 156

【0672】

【化183】



【0673】

シクロ (2-ブロモ-L-Trp-L-Ile-D-Pip-L-2-アミノ-8-オキソデカノイル) 100 mg をジオキサン 3 mL および EtOH 3 mL に溶かすことで実施例 156 の化合物を製造した。次に、LiCl 63 mg、(3, 5-ジMeO) PhB(OH)₂ 270 mg および 1M NaHC

O₃ 1. 5 mLを加えた。得られた混合物にPd (PPh₃)₄ 17 mgを加え、得られた溶液を90℃で90分間、100℃で15分間および80℃で12時間の順で加熱した。溶液を1 : 1 飽和NaHCO₃ : ブラインに投入し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1 : 3 : 96 NH₄OH : MeOH : CHCl₃を用いるシリカゲルでの分取TLC (500 μm プレート1枚) (4回の展開) によって、純粋な実施例156の化合物67を得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z : 730 (M⁺+1)] によって特性決定した。

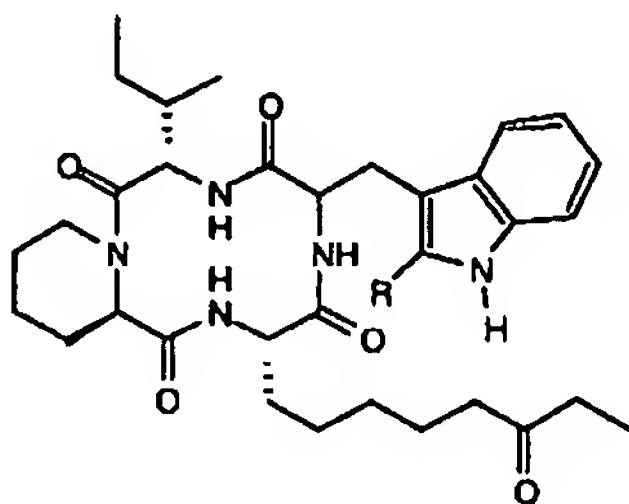
【0674】

実施例157A~157D

実施例156に記載の手順に従って、実施例157a~157dの化合物を製造した。

【0675】

【化184】



【0676】

【表11】

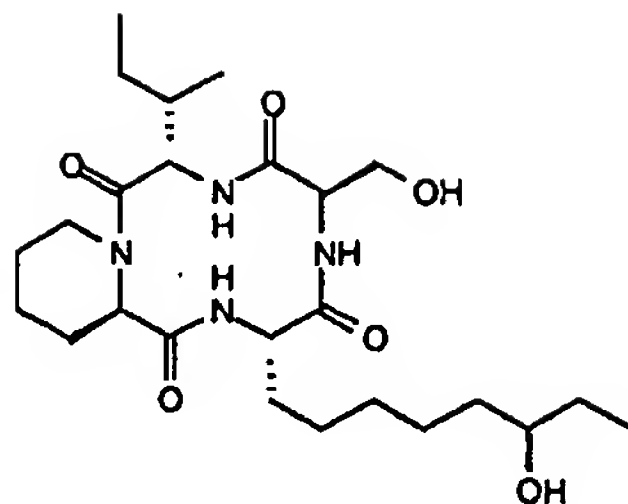
表 10

実施例	R 基	質量スペクトラム
156	Ph (3, 5-OMe)	730 (M ⁺ +1)
157a	2-ナフチル	720 (M ⁺ +1)
157b	5-(N-メチルインドリル)	723 (M ⁺ +1)
157c	1-ナフチル	720 (M ⁺ +1)
157d	Ph	687 (M ⁺ +NH ₄)

【0677】

実施例158

【0678】
【化185】



【0679】

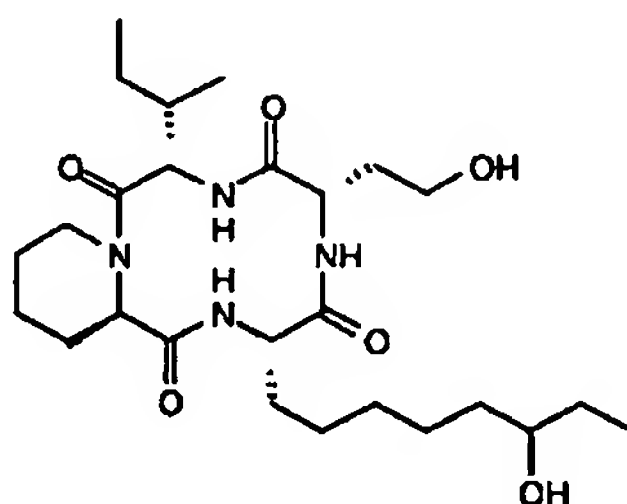
実施例141の化合物100mgのTHF（6mL）溶液に0℃で、 NaBH_4 9mgを加えることで実施例158の化合物を製造した。2時間後、アセトンを加え、次に飽和 NaHCO_3 （水溶液）を加えることで反応停止し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。それによって、展開液として3：7アセトン：ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC後に、純粋なジオールである実施例158の化合物（ $R_f = 0.37$ ）10mgを得た。それを ^1H NMRによって特性決定した。

【0680】

実施例159

【0681】

【化186】



【0682】

以下の方法NおよびOによって、実施例159の化合物を製造した。

【0683】

方法N

実施例133の化合物100mgのTHF（3.5mL）溶液に0℃で、Li

BH₄ 11.6 mgを加えた。0℃で4時間経過させた後、反応液を昇温させてRTとした。さらに2時間後、アセトンを加え、次に飽和ブラインを加えることで反応停止し、3:7 iPrOH:CHCl₃で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLCによって、純粋なジオールである実施例159の化合物60 mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z: 511 (M⁺+1)]によって特性決定した。

【0684】

方法O

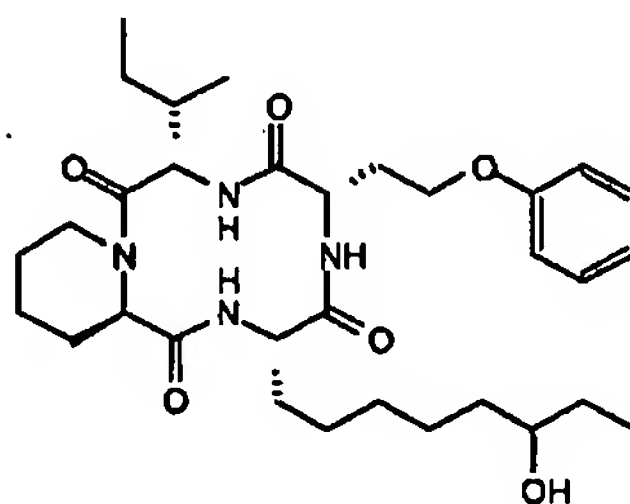
実施例133の化合物250 mgのTHF (11 mL) 溶液に0℃で、DIBAL-H (1Mトルエン溶液) 2.65 mLを加えた。0℃で4時間経過させた後、アセトンを加え、次に飽和ブラインを加えることで反応停止し、3:7 iPrOH:CHCl₃で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶離液として1:3:96から1:9:90 NH₄OH:MeOH:CHCl₃傾斜溶離を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって、純粋なジオールである実施例159の化合物 (R_f=0.41、1:9:90 NH₄OH:MeOH:CHCl₃) 100 mgを得た。それを¹H NMRによって特性決定した。

【0685】

実施例160

【0686】

【化187】



【0687】

以下の手順によって実施例160の化合物を製造した。CH₂Cl₂ (1 mL) に溶かしたPh₃Bi 27 mgにRTで、CH₃CO₃H 0.5 μLを加

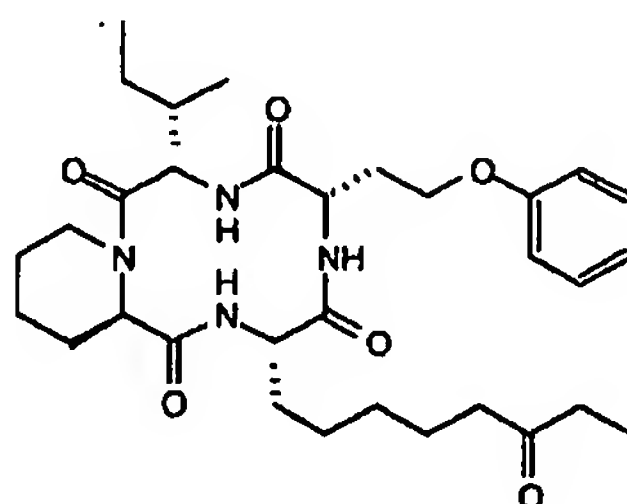
えた。10分後、 $\text{Ph}_3\text{Bi} / \text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ 溶液を得た。その溶液に、実施例159の化合物22mgを CH_2Cl_2 (1mL) 溶液として加え、次に $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 3.5mgを加えた。得られた溶液を昇温して60℃とし、3時間経過させた。冷却してRTとした後、飽和 NaHCO_3 (水溶液) を加えることで反応停止し、3:7 iPrOH: CHCl_3 で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。展開液として4:6アセトン:ヘキサンを用いるシリカゲルでのPTLC ($R_f = 0.66$) によって、純粋な実施例160の化合物4mgを得た。それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 587 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

【0688】

実施例161

【0689】

【化188】



【0690】

実施例138に記載の手順と同様にして、デスーマーチン試薬を用いて、実施例160の化合物3mgを酸化することで、実施例161の化合物を製造した。それによって、実施例161の化合物2mgを得て、それを ^1H NMRおよびMS [m/z : 585 ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

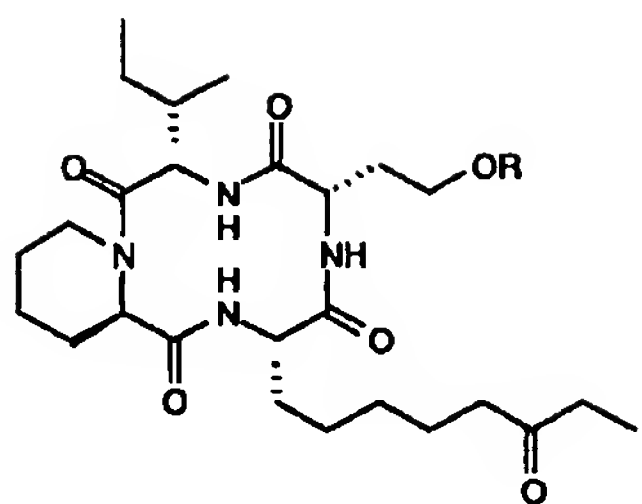
【0691】

実施例162Aおよび162B

実施例160および161の手順に従って、以下の実施例162aおよび162bの化合物を製造し、NMRおよびMSによって特性決定した。

【0692】

【化189】

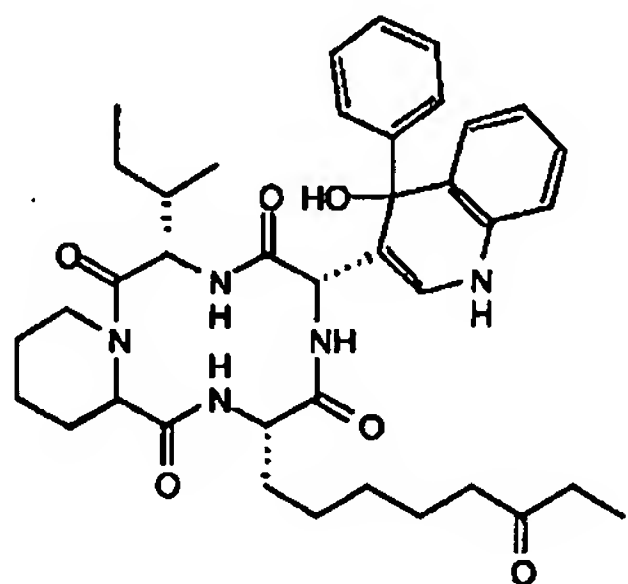


【0693】
【表12】

表 1 2

実施例	R 基	質量スペクトラム
1 6 1	P h	5 8 5 (M ⁺ + 1)
1 6 2 a	P h (4 - O P h)	— — — — —
1 6 2 b	P h (4 - F)	— — — — —

【0694】
実施例 1 6 3
【0695】
【化190】



【0696】
以下の手順によって実施例 1 6 3 の化合物を製造した。実施例 1 4 8 a の化合物 6 8 m g の T H F (6 m L) 溶液に R T で、P h M g B r (2 M T H F 溶液) 2 m L を加えた。R T で 2 0 時間経過させた後、飽和 N H ₄ C l (水溶液) を加えることで反応停止し、C H ₂ C l ₂ で抽出し、N a ₂ S O ₄ で脱水した。展開液として 1 : 9 : 9 0 N H ₄ O H : M e O H : C H C l ₃ を用いるシリカゲルでの P T L C (1 5 0 0 μ m プレート 1 枚) によって、側鎖アルコールを有す

る純粋な中間体化合物 ($R_f = 0.49$, 1 : 9 : 90 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$) を得て、それを ^1H NMR で特性決定した。次に、中間体の側鎖アルコールを、実施例 138 に記載の方法に従ってデスーマーチン試薬を用いて酸化した。展開液として 1 : 9 : 90 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$ を用いるシリカゲルでの PTLC (500 μm プレート 1 枚) によって、純粋な実施例 163 の化合物 13 mg を得た ($R_f = 0.66$, 1 : 9 : 90 $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{CHCl}_3$)。それを ^1H NMR および MS [$m/z : 684$ ($M^+ + 1$)] によって特性決定した。

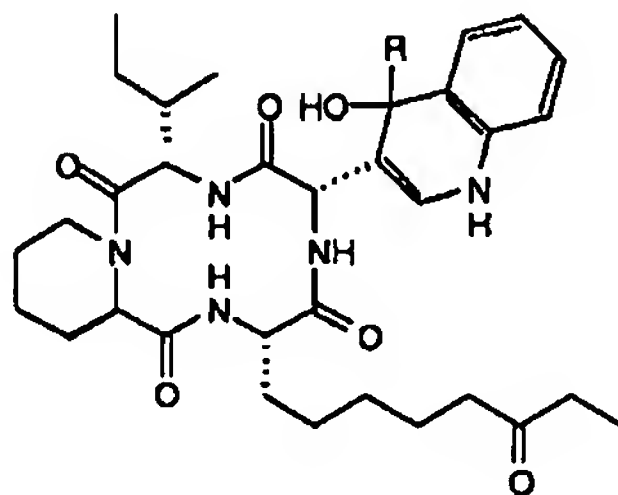
【0697】

実施例 164 a および 164 b

実施例 163 の手順に従って、以下の実施例 164 a および 164 b の化合物を製造した。

【0698】

【化 191】



【0699】

【表 13】

表 13

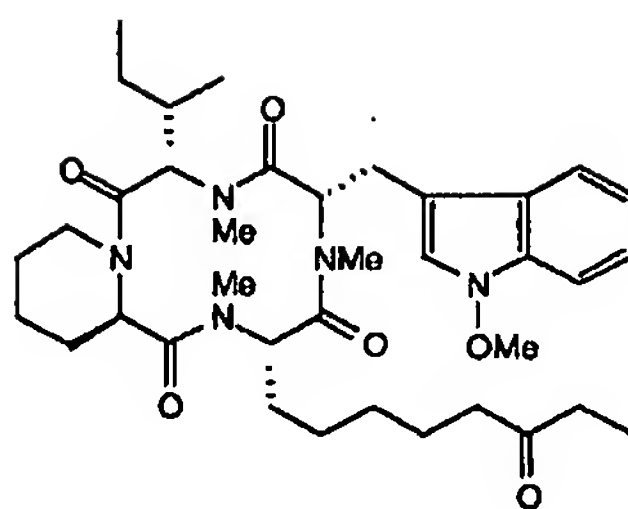
実施例	R 基	質量スペクトラム
163	Ph	684 ($M^+ + 1$)
164 a	Ph (4-tBu)	7578 ($M^+ + \text{NH}_4$)
164 b	CH_2Ph	698 ($M^+ + 1$)

【0700】

実施例 165

【0701】

【化192】



【0702】

以下の手順によって実施例165の化合物を製造した。アピシジン20mgのDMF (321 μ L) 溶液にRTで、MeI 16 μ Lを加え、次にNaH (60% 鉱油中懸濁液) 3.8mgを加えた。20時間後、水を加え、溶液をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。展開液として1:3:96 NH₄OH:MeOH:CHCl₃を用いるシリカゲルでのPTLC (1000 μ mプレート1枚) によって、純粋な実施例165の化合物9.9mgを得た。それを¹H NMRおよびMS [m/z : 666 (M⁺+1)] によって特性決定した。

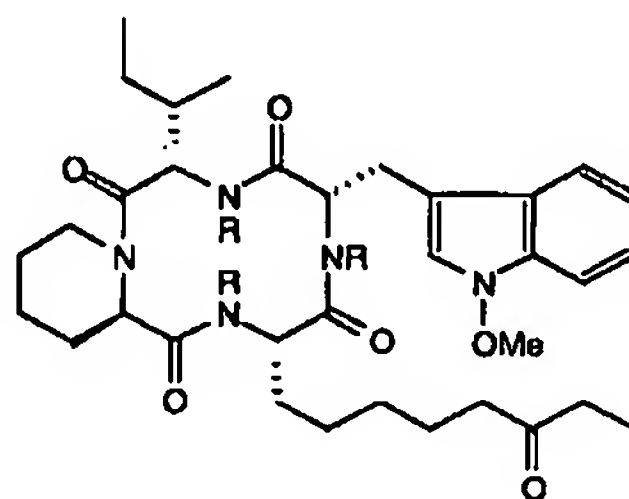
【0703】

実施例166A~166C

実施例165に記載の手順と同様にして、実施例166a~166cの化合物を製造した。アピシジンを、実施例165でのヨウ化メチルに代えて臭化ベンジルで処理して、モノ、ジおよびトリベンジル化誘導体の混合物を得た。そうして得られた3種類の化合物である実施例166a~166cの化合物を¹H NMRおよびMSによって特性決定した。モノおよびジベンジル化誘導体の位置化学については不明であった。

【0704】

【化193】

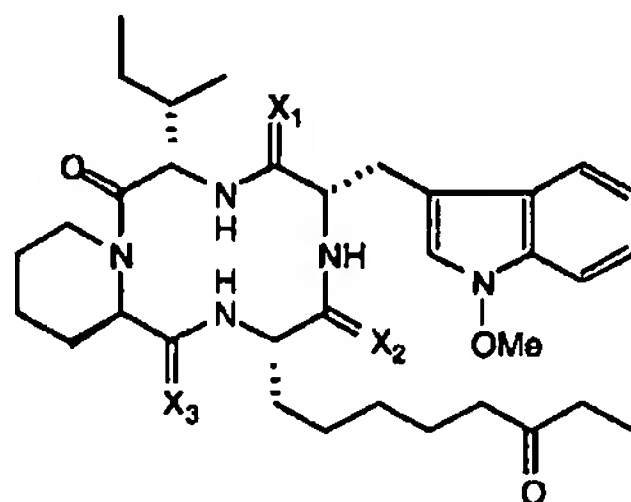


【0705】
【表14】

表 1 4

実施例	R 基	質量スペクトラム
1 6 6 a	モノベンジル化	7 1 4 ($M^+ + 1$)
1 6 6 b	ジベンジル化	8 0 4 ($M^+ + 1$)
1 6 6 c	トリベンジル化	8 9 4 ($M^+ + 1$)

【0706】
実施例 1 6 7 A ~ 1 6 7 D
【0707】
【化194】



【0708】
以下の手順によって、実施例 1 6 7 a ~ 1 6 7 d を製造した。アピシジン 1 0 m g のトルエン (2 m L) 溶液に、ローソン試薬 1 3 m g を加えた。得られた溶液を 8 0 °C で 2 5 分間加熱し、冷却して R T とした。溶液全体を直接シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーカラムに負荷し、傾斜溶離 (1 0 0 % C H C l ₃ カラム 1 本分、続いて 1 : 3 : 9 6 N H ₄ O H : M e O H : C H C l ₃) によって精製して 2 種類の分画を得た。すなわち、モノチオノ体である実施例 1 6 7 a の化合物 (分画 1 - 生成物 A ; R _f = 0 . 8 3、1 : 3 : 9 6 N H ₄ O H : M e O H : C H C l ₃) ならびに純度の低いビスおよびトリスチオノ体である実施例 1 6 7 b ~ 1 6 7 d (分画 2 - 生成物 B、C および D、R _f = 0 . 6 8、1 : 3 : 9 6 N H ₄ O H : M e O H : C H C l ₃) を得た。分画 2 を、傾斜溶離 (2 : 3 M e C N : H ₂ O から 1 0 0 % M e C N、7 0 分間の直線傾斜) を用いる分取 R P - H P L C によってさらに精製して。そうして得られた生成物を ¹ H N M

RおよびMSによって特性決定した。分取RP-HPLC操作時に、これら4種類の生成物について以下の保持時間を得た。

【0709】

$t_R = 34.2$ 分（生成物A－実施例167a）； 39.9 分（生成物B－実施例167b）； 45.6 分（生成物C－実施例167c）； 48.8 分（生成物D－実施例167d）；（2：3MeCN： H_2O から100%MeCN、70分間の直線傾斜）。

【0710】

表15

【0711】

【表15】

表 1 5

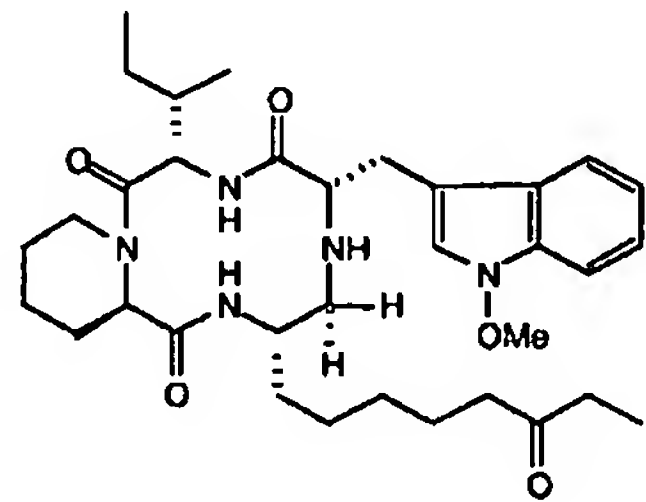
実施例	生成物	X ₁	X ₂	X ₃	質量スペクトラム
1 6 7 a	生成物 A	S	O	O	6 4 0 . 3 (M ⁺ + 1)
1 6 7 b	生成物 B	S	S	O	6 5 6 . 3 (M ⁺ + 1)
1 6 7 c	生成物 C	S	O	S	6 5 6 . 3 (M ⁺ + 1)
1 6 7 d	生成物 D	S	S	S	6 7 2 . 3 (M ⁺ + 1)

【0712】

実施例168

【0713】

【化195】



【0714】

アピシジン10mgのTHF（2mL）溶液に0℃で、 $BH_3 \cdot THF$ （1M THF溶液）0.160mLを加えることで実施例168の化合物を製造した。30分後、得られた溶液を昇温させてRTとし、12時間経過させた。計12

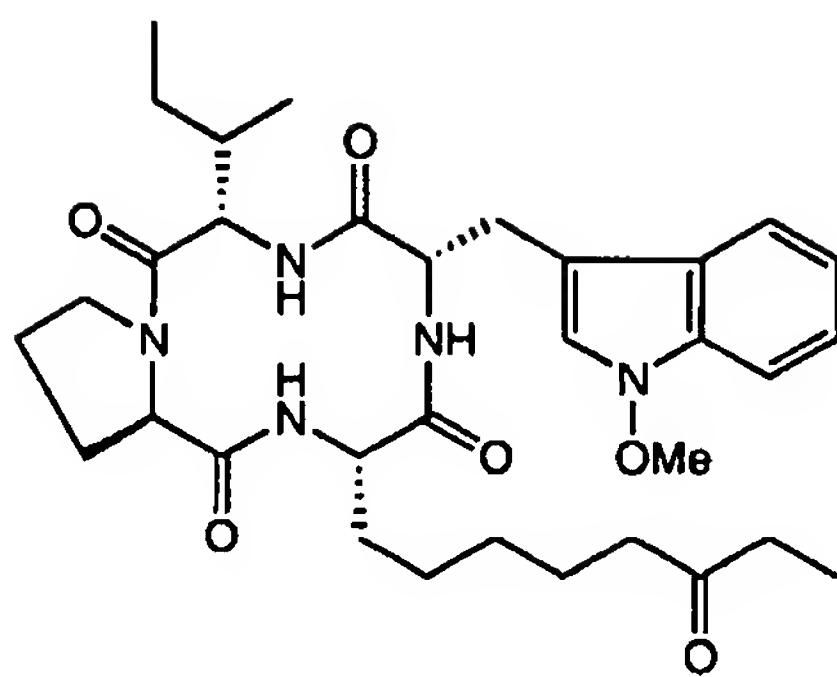
． 5 時間後のその時点で、溶液を 6 0 °C で 3 0 分間加熱し、冷却して R T とした。
次に、メタノール 1 mL を加え、次に $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 0. 1 5 m L を加えて、溶液を 2 時間攪拌した。攪拌溶液を飽和ブラインに投入し、E t O A c で抽出し、 Na_2SO_4 で脱水した。揮発分を減圧下に除去し、粗生成物を、溶出液として 1 : 3 : 9 6 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ を用いて約 3 . 8 1 c m (1 . 5 インチ) のシリカゲル層で濾過して、基底線汚染物を除去した。濾過溶液を減圧下に濃縮し、1 / 3 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 定組成で 2 0 分間、次に 6 0 分間かけて直線傾斜で 1 0 0 % MeCN とする分取 R P - H P L C によって純粋な生成物を得た。そうして得られた純粋な実施例 1 6 8 の化合物を、 ^1H NMR および MS [m/z : 6 1 2 . 4 ($\text{M}^+ + 1$)] によって特性決定した。H P L C : t_R = 6 . 6 9 分、1 / 1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ 、1 . 5 mL / 分、ソルボックス (登録商標) R X - 8 カラム。T L C : R_f = 0 . 5 0、1 : 3 : 9 6 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 。

【 0 7 1 5 】

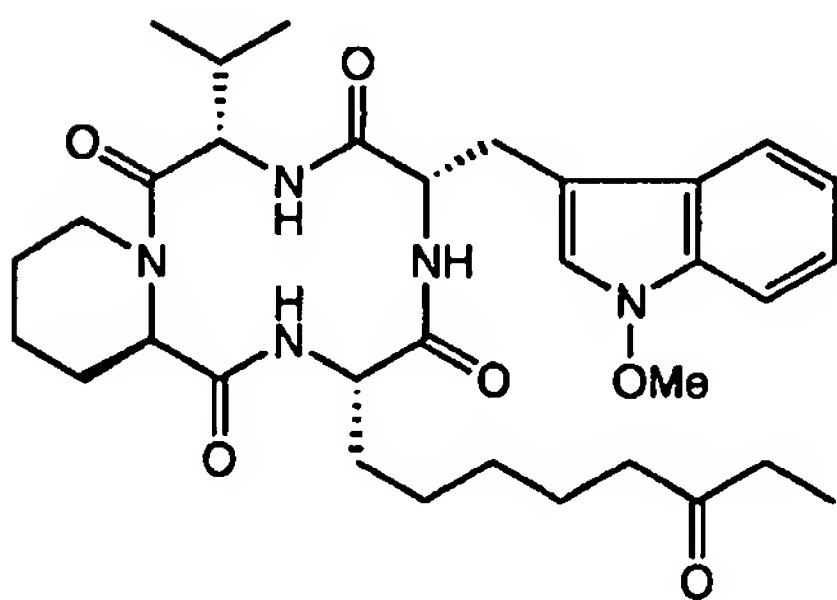
実施例 1 6 9 および 1 7 0

【 0 7 1 6 】

【 化 1 9 6 】



实施例 169



实施例 170

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/19627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/395, 38/12; C07D 257/10; C07K 5/12

US CL : 514/11,183; 530/321; 540/460

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/9, 11, 183; 530/317, 321; 540/460

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WEST, CHEMICAL ABSTRACTS, DIALOO

search terms: apicidin, tetrapeptide, antiprotozoa, histone deacetylase

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,620,953 A (CANNOVA ET AL) 15 April 1997 (15/04/97), see entire document, especially the Abstract, column 1, line 49 - column 2, line 6, claims 1-4.	1-28
X	US 5,922,837 A (MEINKE ET AL) 13 July 1999 (13/07/99), see entire document, especially the Abstract, column 6, lines 32-46, column 7, lines 20-34.	1-28
X,P	EP 1 010 705 A1 (JAPAN ENERGY CORPORATION) 21 June 2000 (21/06/2000), see entire document, especially pages 43, 44, 46-48, claims 1-8.	1-26, 28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	*T* later document published after the international filing date or priority date and not to conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
E earlier document published on or after the international filing date	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*A* document member of the same patent family
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

11 SEPTEMBER 2000

Date of mailing of the international search report

04 OCT 2000

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

JEFFREY E. RUSSELL

Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/19627

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DARKIN-RATTRAY et al. Apicidin: A novel antiprotozoal agent that inhibits parasite histone deacetylase. Proceedings Of The National Academy Of Sciences USA. November 1996, Volume 93, pages 13143-13147, especially Figure 1B, compound cly-2, and page 13145, column 2, third full paragraph.	1-26, 28
A	SINGH et al. Apicidins: Novel Cyclic Tetrapeptides as Coccidiostats and Antimalarial Agents from Fusarium pallidorozeum. Tetrahedron Letters. 1996, Volume 37, Number 45, pages 8077-8080.	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード' (参考)
A 6 1 P 33/02	1 7 3	A 6 1 P 33/06	
33/06		35/00	
35/00		43/00	1 0 5
43/00	1 0 5		1 1 1
	1 1 1	A 6 1 K 37/02	
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
(72) 発明者	シユマツツ, デニス アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	フイツシャー, マイケル・エイチ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	ラトレイ, サンドラ・ジェイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	コレツテイ, ステイブ・エル アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	ワイブラット, マシユ・ジェイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		

(72)発明者 マイヤーズ, ロバート・ダブリュ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
07065-0907、ローウエイ、イースト・リ
ンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ガーネット, アン・エム
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー、
07065-0907、ローウエイ、イースト・リ
ンカーン・アベニュー・126

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA16 BA24
BA32 CA05 DA27 DA43 DC32
NA14 ZB261 ZB351 ZB371
ZB381 ZC202 ZC611 ZC641
4H045 AA10 AA30 BA13 BA30 BA50
CA15 DA55 EA29 FA10